

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 250 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde (kapsler)

Aflang, blå/brun, mærket med "CellCept 250" i sort på kapslens "hoved" og "Roche" på kapslens "krop".

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

#### Dosering

#### Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

##### *Voksne*

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

##### *Pædiatrisk population 2-18 år*

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m<sup>2</sup> oralt to gange daglig (højst 2 g daglig). Kapsler må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,25 m<sup>2</sup>. Til patienter med en legemsoverflade på 1,25-1,5 m<sup>2</sup> kan der ordineres mycophenolatmofetil-kapsler i en dosis på 750 mg to gange daglig (daglig dosis: 1,5 g). Til patienter med en legemsoverflade > 1,5 m<sup>2</sup> kan der ordineres mycophenolatmofetil-kapsler i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

##### *Pædiatrisk population < 2 år*

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

### Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

#### *Voksne*

Behandling bør påbegyndes inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

#### *Voksne*

CellCept skal gives intravenøst (i.v) i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse hos særlige populationer

#### *Ældre*

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos nyretransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

#### *Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

#### *Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept-dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

### Administration

#### Oral administration

#### *Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, må kapslerne ikke åbnes eller knuses. Undgå inhalation og undgå at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med pulveret i kapslerne. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

### 4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

#### Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

## Blod og immunsystem

Patienter, der får CellCept, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter, som får CellCept, bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

## Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet, inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. CellCept bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

## Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

## Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

## Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45% til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23% til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

## Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

## Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelses materialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

## Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

## Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

### Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos CellCept-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* CellCept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når CellCept gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når CellCept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

### Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

### Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

### Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer  $\beta$ -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

### Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der foretages en nøje klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

### Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol hver for sig. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-enkeldosis.

### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

### Lægemedler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

### Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) med 35%.

### Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

### Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkeltosisindgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig, bør dosisbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

### Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

### Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ( $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ ). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

### Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt  $MPA-C_{\max}$  og  $AUC_{0-12 \text{ timer}}$  med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.



### Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs  $C_{max}$  og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

### Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller det andet stof, der udskilles ved tubulær sekretion.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

### Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteraturreporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- Abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- Misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- Abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- Medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- Misdannelser af fingre ( f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- Misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrøk;
- Renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- Mikroftalmi;
- Medfødt plexus choriodeus-cyste;
- Septum pellucidum agenesi;
- Nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

### Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

## Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CellCept påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. CellCept kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør derfor tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

#### Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

**Tabel 1: Bivirkninger**

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>			
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrobose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Immunsystemet</b>			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>			
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gulsot	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Arthralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>			
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet</b>			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsyntesehæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Maligniteter*

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

### Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

### Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et "venstre skift" i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

### Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmorrhagisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med CellCept-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt 4,4).

### Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

### Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontan abort hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

### Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

### Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

### Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva.

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusive perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

### Særlige populationer

#### Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

#### Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for bivirkninger såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

#### Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

#### Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af CellCept korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA  $C_{\max}$  var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

#### Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og  $C_{\max}$  ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3-6 måneder efter transplantationen).

#### Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

#### Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG. Galdehyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OAT'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuronidens galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatisk recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når CellCept administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

#### Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC<sub>0-12 timer</sub> sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC<sub>0-12 timer</sub> var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

#### Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis påvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

#### Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

### Ældre

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

### Patienter som tager orale kontræptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontræptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontræptiva.

Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontræptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre-carcinogenicitetsstudier højst testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ) observeret hos hjertetransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitetstests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyreanomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer, der blev afficeret i de toksikologiske studier, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata, der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### CellCept kapsler

pregelateret majsstivelse  
croscarmellosenatrium  
polyvidon (K-90)  
magnesiumstearat

#### Kapselskaller

gelatine  
indigotin (E132)  
gul jernoxid (E172)  
rød jernoxid (E172)  
titandioxid (E171)  
sort jernoxid (E172)  
kaliumhydroxid  
shellac

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium blisterfolie

CellCept 250 mg kapsler:	1 pakning indeholder 100 kapsler (blisterkort med 10 kapsler)
	1 pakning indeholder 300 kapsler (blisterkort med 10 kapsler)
	multipakning indeholder 300 (3 pakker af 100) kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. marts 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 500 mg mycophenolatmofetil (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råkvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre- eller levertransplantater.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med CellCept bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

**FORSIGTIGHEDSREGEL: CELLCEPT I.V. OPLØSNING MÅ IKKE GIVES SOM EN HURTIG INJEKTION ELLER SOM EN BOLUSINJEKTION.**

#### Dosering

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en alternativ doseringsform til CellCept orale formuleringer (kapsler, tabletter og pulver til oral suspension), som kan gives i op til 14 dage. Den første dosis CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, bør gives inden for 24 timer efter transplantationen.

#### Nyretransplantation

Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (en døgndosis på 2 g).

#### Levertransplantation

Den anbefalede dosis CellCept til infusion til levertransplanterede patienter er 1 g to gange daglig (en døgndosis på 2 g). CellCept skal gives intravenøst (i.v.) i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

## Anvendelse hos særlige populationer

### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkning af CellCept til infusion hos pædiatriske patienter er ikke fastslået. Der er ingen farmakokinetiske data for nyretransplanterede børn. Der findes ingen data for levertransplanterede børn.

### *Ældre*

Den anbefalede dosis på 1 g administreret to gange daglig til nyre- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

### *Nedsat nyrefunktion*

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås.

Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen data for levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

### *Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

### *Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

## Administration

Efter rekonstitution til en koncentration på 6 mg/ml skal CellCept 500 mg pulver til infusionsvæske gives som langsom intravenøs infusion over en periode på 2 timer via en perifer eller central vene (se pkt. 6.6).

### Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, skal det undgås, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med tørt pulver og opløsninger af CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske undgås. Vask omhyggeligt med sæbe og vand og skyl øjnene med rent vand, hvis en sådan kontakt forekommer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).

- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

##### Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T-og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.



## Blod og immunsystem

Patienter, som får CellCept, skal kontrolleres for neutropeni, som kan være relateret til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller kombinationer af disse årsager. Patienter, som får CellCept, skal have foretaget fuldstændig blodtælling ugentligt i den første måned, to gange månedligt i anden og tredje behandlingsmåned og derefter månedligt i det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocytaltal  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

## Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet ledsaget af en højere incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusiv sjældne tilfælde af sår, blødning og perforation. CellCept bør gives med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

## Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

## Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

## Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

## Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention.

Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

## Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmaterialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

## Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

## Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

### Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Colestyramin

Efter enkelt dosis oral administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer  $\beta$ -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

#### Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

#### Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

### Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

#### Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) med 35%.

### Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

### Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkeltdosisindgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig, bør dosis anbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

### Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

### Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ( $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ ). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

### Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- $C_{\max}$  og  $AUC_{0-12 \text{ timer}}$  med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre phosphatbindere end sevelamer.

### Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs  $C_{\max}$  og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

### Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

### Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteraturreporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- Abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- Misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- Abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- Medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- Misdannelser af fingre ( f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- Misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- Renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- Mikroftalmi;
- Medfødt plexus choriodeus-cyste;
- Septum pellucidum agenesi;
- Nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

### Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

### Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2-3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CellCept påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da CellCept kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør derfor tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

##### Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre- og levertransplanterede patienter.

**Tabel 1: Bivirkninger**

<b>Bivirkning</b>	<b>Nyretransplantat</b>	<b>Levertransplantat</b>
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Hyppighed</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>		
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig

<b>Bivirkning</b>	<b>Nyretransplantat</b>	<b>Levertransplantat</b>
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Acidose	Almindelig	Almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Nervesystemet</b>		
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<b>Hjerte</b>		
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>		
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig
Venetrobose*	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig



<b>Bivirkning</b>	<b>Nyretransplantat</b>	<b>Levertransplantat</b>
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>		
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig
Abdominalsmerte	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Immunsystemet</b>		
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>		
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig
Jaundice	Ikke almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>		
Alopeci	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig
Acne	Almindelig	Almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
Arthralgi	Almindelig	Almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>		

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig
Hæmeturi	Meget almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet</b>		
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsyntesehæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Bivirkninger som kunne tilskrives den perifere intravenøse infusion var flebitis og tromboser som begge blev observeret hos 4 % af de patienter, som blev behandlet med CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Maligniteter

Patienter der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusiv CellCept, har forhøjet risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyretransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

##### Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

##### Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i

behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4).

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et "venstre skift" i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

#### Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmorrhagisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med CellCept-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt 4.4).

#### Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

#### Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontan abort hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

#### Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

#### Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusive perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

#### Særlige populationer

##### Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, har,

sammenlignet med yngre patienter, højere risiko for visse infektioner (inklusiv invasiv vævssygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis for gastrointestinal blødning og lungeødem.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

#### Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*- vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Fordeling

Efter intravenøs administration metaboliseres mycophenolatmofetil hurtigt og fuldstændigt til den aktive metabolit, MPA. Moderstoffet mycophenolatmofetil kan måles systemisk under intravenøs infusion. Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin. Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og  $C_{max}$  ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3–6 måneder efter transplantationen).

### Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

### Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG. Galdehyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9). MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OAT'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuronidens galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatisk recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når CellCept administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

### Ækvivalens med oral administration

Efter intravenøs indgift af CellCept (1 g to gange daglig) til nyretransplanterede patienter i den tidlige posttransplantationsperiode var værdierne for MPA-AUC sammenlignelige med værdierne efter oral indgift af CellCept (1 g to gange daglig). Hos levertransplanterede patienter var MPA-AUC-værdierne efter i.v. administration af CellCept (1 g to gange daglig) efterfulgt af 1,5 g to gange daglig oralt sammenlignelige med værdierne hos nyretransplanterede patienter, der fik oral CellCept (1 g CellCept to gange daglig).

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

I et enkeltdosisstudie (6 patienter pr. gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let

nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der findes ingen data for levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

#### Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC<sub>0-12 timer</sub> sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC<sub>0-12 timer</sub> var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

#### Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

#### Ældre

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

#### Patienter som tager orale kontrceptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva.

Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre-carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2-3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C<sub>max</sub>), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig.

To genotoksicitetstests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyreanomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer, der blev afficeret i de toksikologiske studier, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede

dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata, der er mere relevante for en patientpopulation (se 4.8).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Polysorbat 80  
citronsyre  
saltsyre  
natriumchlorid

### **6.2 Uforligneligheder**

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, infusionsopløsning må ikke blandes eller gives samtidigt gennem det samme kateter med andre intravæske lægemidler eller infusionsblandinger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

3 år.

Rekonstitueret opløsning og infusionsopløsning

Hvis infusionsopløsningen ikke er fremstillet umiddelbart før administrationen, skal infusion af infusionsopløsningen påbegyndes senest 3 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Rekonstitueret opløsning og infusionsopløsning

Opbevares ved temperaturer mellem 15-30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

20 ml type I klare hætteglas med grå butylgummiprop og aluminiumhætte med plastikafrivningshætte. CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, findes i pakninger med 4 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

### **Fremstilling af infusionsopløsning (6 mg/ml)**

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ikke et antibakterielt konserveringsmiddel; derfor bør rekonstitution og fortynding af lægemidlet foregå under aseptiske forhold.

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fremstilles over to trin; første trin er rekonstitution med 5 % glucose intravenøs infusionsvæske og andet trin er fortynding med 5 % glucose intravenøs infusionsvæske. En detaljeret beskrivelse af fremstillingen er anført nedenfor.

#### Trin 1.

- a) Der skal anvendes 2 hætteglas CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, til at fremstille en dosis på 1 g. Rekonstituer indholdet af hvert hætteglas ved at injicere 14 ml 5 % glucose intravenøs infusionsvæske.
- b) Ryst hætteglasset forsigtigt for at opløse lægemidlet til en let gul opløsning.
- c) Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning før yderligere fortynding. Hætteglasset bortkastes, hvis der ses partikler eller misfarvning.

#### Trin 2.

- a) Derefter fortyndes indholdet af de 2 rekonstituerede hætteglas (ca. 2 x 15 ml) med 140 ml 5 % glucose intravenøs infusionsvæske. Den endelige koncentration af opløsningen er 6 mg mycophenolatmofetil per ml.
- b) Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning. Infusionsopløsningen bortkastes, hvis der ses partikler eller misfarvning.

Hvis infusionsopløsningen ikke er fremstillet umiddelbart før administrationen skal infusion af infusionsopløsningen påbegyndes senest 3 timer efter fremstillingen og opløsning af lægemidlet. Opløsninger opbevares ved 15-30°C.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. marts 2006



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

#### Dosering

#### Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

##### *Voksne*

Behandling med 1 g/5 ml pulver til oral suspension bør gives inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g), dvs. 5 ml oral suspension to gange daglig.

##### *Pædiatrisk population 2-18 år*

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil 1 g/5 ml pulver til oral suspension er 600 mg/m<sup>2</sup> administreret to gange daglig (højest 2 g/10 ml oral suspension daglig). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

##### *Pædiatrisk population < 2 år*

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

#### Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

##### *Voksne*

Behandling bør påbegyndes senest 5 dage efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (døgndosis, 3 g).

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

#### *Voksne*

CellCept skal gives intravenøst (i.v.) i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (døgndosis, 3 g).

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse hos særlige populationer

#### *Ældre*

Den anbefalede dosis på 1 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g to gange daglig undgås.

Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen data om hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens.

#### *Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

#### *Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

### Administration

#### Oral administration

*Bemærk:* Om nødvendigt kan CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension gives via en næsesonde af minimum størrelse på 8 French (den indre diameter skal være mindst 1,7 mm).

#### *Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, skal inhalation undgås og undgå, at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med det tørre pulver og undgå, at hud kommer i direkte kontakt med den rekonstituerede suspension. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved at bære beskyttende beklædning, og anvende en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

#### Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

## Blod og immunsystem

Patienter, som får CellCept, skal kontrolleres for neutropeni, som kan henføres til CellCept, til anden samtidig medicin, til virale infektioner eller til en kombination af disse årsager. Patienter, som får CellCept, skal have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge i den første måned, to gange månedligt i anden og tredje behandlingsmåned og derefter månedligt i det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

## Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med forhøjet incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusiv sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. CellCept bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

## Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension indeholder aspartam. Der skal derfor udvises forsigtighed hvis CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension gives til patienter med phenylketonuri (se pkt. 6.1).

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans bør ikke anvende dette lægemiddel.

### Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

### Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

### Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

### Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

### Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

### Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den renale tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

### Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos CellCept-patienter, som tog protonpumpehæmmere *versus* CellCept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmere. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når CellCept gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når CellCept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

### Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Colestyramin

Efter enkelt-dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer  $\beta$ -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

#### Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for

dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

#### Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

#### Lægemedler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

#### Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) med 35%.

#### Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

#### Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et enkeltdosisstudie af de anbefalede doser af oral mycophenolat og i.v. ganciclovir og på den kendte indvirkning af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2) forventes det at samtidig administration af disse stoffer (som konkurrerer om mekanismerne for renal tubulær sekretion) vil resultere i stigninger af MPAG- og ganciclovirkoncentrationerne. Der forventes ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik, og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Dosisrekommendationerne for ganciclovir skal iagttages hos patienter med nedsat nyrefunktion til hvem CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, gives samtidigt, og patienterne bør kontrolleres omhyggeligt.

#### Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

#### Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ( $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ ). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

#### Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt  $MPA-C_{\max}$  og  $AUC_{0-12 \text{ timer}}$  med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.



### Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs  $C_{max}$  og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

### Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

### Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteraturreporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- Abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- Misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- Abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- Medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- Misdannelser af fingre ( f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- Misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- Renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- Mikroftalmi;
- Medfødt plexus choriodeus-cyste;
- Septum pellucidum agenesi;
- Nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

### Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

## Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CellCept påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da CellCept kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

#### Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

**Tabel 1: Bivirkninger**

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>			
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrobose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Immunsystemet</b>			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>			
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Jaundice	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Arthralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Nyrer og urinveje</b>			
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet</b>			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsyntesehæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

### Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

### Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et "venstre skift" i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

### Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmorrhagisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med CellCept-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt. 4,4).

### Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

### Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

### Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

### Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

### Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva.

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusiv perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

### Særlige populationer

#### Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

#### Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. Immunsuppression. Ældre patienter, som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

#### Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifering, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

#### Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af CellCept korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA  $C_{max}$  var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

#### Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og  $C_{max}$  ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3-6 måneder efter transplantationen).

#### Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

#### Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG. Galdehyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9). MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATer) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukuronidens galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatisk recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når CellCept administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der findes ingen data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

#### Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC<sub>0-12 timer</sub> sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplanterede patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC<sub>0-12 timer</sub> var 2-3 gange højere end hos post-transplanterede patienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

#### Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse proces ser afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

#### Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn, som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC-værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

### *Ældre*

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) sammenlignet med yngre patienter.

### *Patienter som tager orale kontrceptiva*

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre-carcinogenicitetsstudier højst testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ) der er observeret hos hjertetransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitetstests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyreanomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer, der blev afficeret i de toksikologiske studier, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata, der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension

sorbitol  
silica, kolloid, vandfri  
natriumcitrat  
sojabønnelecithin  
blandet frugtsmag  
xanthangummi  
aspartam\* (E951)  
methylparahydroxybenzoat (E218)  
citronsyre, vandfri

\* indeholder phenylalanin svarende til 2,78 mg/ 5 ml suspension.

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Holdbarheden af pulveret til oral suspension er 2 år.  
Holdbarheden af den rekonstituerede orale suspension er 2 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pulver til oral suspension og rekonstitueret oral suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er suspensionens volumen 175 ml svarende til et nyttevolumen på 160-165 ml. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.  
Endvidere medfølger en flaskeadapter og 2 orale dispensere.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det anbefales at rekonstituere CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension på apoteket før den udleveres til patienten. Det anbefales at bruge engangshandsker under rekonstitution, samt ved aftørring af ydersiden af flasken/hætten og bordet efter rekonstitution.

#### Fremstilling af oral suspension

1. Knips flere gange på den aflukkede flaske for at løsne pulveret.
2. Mål 94 ml rensede vand af i et målebæger.
3. Hæld ca. halvdelen af det rensede vand i flasken, og ryst den lukkede flaske i ca. 1 min.
4. Hæld resten af vandet i og ryst den aflukkede flaske i ca. 1 min.
5. Fjern børnesikringslåget og skub flaskeadapteren ned i flaskehalsen.
6. Luk flasken godt med det børnesikrede låg. Derved sikres at adapteren sidder rigtigt i flasken og bevarer lågets børnesikring.
7. Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket. (Holdbarheden af den rekonstituerede suspension er 2 måneder).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 14. februar 1996  
Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. marts 2006

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Lavendelfarvet tablet, lille kappeformet, med "CellCept 500" præget på den ene side og "Roche" på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CellCept er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

#### Dosering

#### Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

##### *Voksne*

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

##### *Pædiatrisk population 2-18 år*

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m<sup>2</sup> oralt to gange daglig (højst 2 g daglig). Tabletterne må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,5 m<sup>2</sup>, i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

##### *Pædiatrisk population < 2 år*

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende CellCept til denne aldersgruppe.

### Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

#### *Voksne*

Behandling bør påbegyndes inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

#### *Voksne*

CellCept skal gives intravenøst (i.v.) i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale CellCept dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

### Anvendelse hos særlige populationer

#### *Ældre*

Den anbefalede dosis på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

#### *Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

#### *Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af CellCept er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af CellCept dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

### Administration

#### Oral administration

#### *Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, må tabletterne ikke knuses.

### 4.3 Kontraindikationer

- CellCept må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for CellCept (se pkt. 4.8).
- CellCept må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- CellCept-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- CellCept må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

#### Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder CellCept, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med CellCept, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når CellCept blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.



## Blod og immunsystem

Patienter, der får CellCept, bør monitoreres for neutropeni, som kan være relateret til CellCept, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter, som får CellCept, bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), skal behandlingen med CellCept måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af CellCept-behandling. Ændringer i behandlingen med CellCept må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får CellCept, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med CellCept kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

## Mave-tarmkanalen

CellCept er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusiv sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. CellCept bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

CellCept er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

## Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af CellCept (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

CellCept bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

## Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

## Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er CellCept kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med CellCept. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

## Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

## Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelses materialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

## Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

## Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var

minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

#### Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med CellCept. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos CellCept-patienter, som tog protonpumpehæmmere *versus* CellCept-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmere. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når CellCept gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når CellCept gives samtidig med protonpumpehæmmere.

#### Lægemedler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af CellCept.

#### Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med CellCept og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser CellCept (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer  $\beta$ -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

#### Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af CellCept, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

#### Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når CellCept blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én CellCept-dosis.

### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

### Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med CellCept.

### Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA  $AUC_{0-\infty}$  med 35%.

### Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og CellCept resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem CellCept-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

### Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt-dosisindgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på CellCept's og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af CellCept er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får CellCept og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

### Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 5.2).

### Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af CellCept og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ( $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ ). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og CellCept-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

### Sevelamer

Når CellCept blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- $C_{\max}$  og  $AUC_{0-12 \text{ timer}}$  med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). CellCept bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af CellCept med andre fosfatbindere end sevelamer.

### Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med CellCept og tacrolimus samtidigt, blev MPAs  $C_{\max}$  og AUC - CellCepts aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere CellCept-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af CellCept (se også pkt. 4.4).

### Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat mofetil under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med CellCept påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

### Graviditet

CellCept er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger (se pkt. 4.3).

Når behandlingen initieres, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før CellCept-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteraturreporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med CellCept i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- Abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- Misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- Abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- Medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- Misdannelser af fingre ( f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- Misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- Renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- Mikroftalmi;
- Medfødt plexus choriodeus-cyste;
- Septum pellucidum agenesi;
- Nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er CellCept kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

### Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

### Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 til 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske

dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CellCept påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da CellCept kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af CellCept i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

##### Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10000$ ). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

**Tabel 1: Bivirkninger**

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)</b>			
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
<b>Hjerte</b>			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrobose*	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden



Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertettransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
<b>Mave-tarmkanalen</b>			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmerter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Immunsystemet</b>			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>			
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Jaundice	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Arthralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
<b>Systemorganklasse</b>	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
<b>Nyrer og urinveje</b>			
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet</b>			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsyntesehæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

##### Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik CellCept (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder CellCept.

##### Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med CellCept (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med CellCept, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med CellCept (se pkt. 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med CellCept. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med CellCept.

#### Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med CellCept-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt 4.4).

#### Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

#### Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

#### Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for CellCept i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

#### Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik Cellcept i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

#### Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået CellCept i kombination med andre immunsuppressiva.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusiv perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmarter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

#### Særlige populationer

##### Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

## Ældre

Ældre patienter ( $\geq 65$  år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får CellCept som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosis, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af CellCept afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC kode L04AA06

#### Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler. Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af CellCept korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen

(MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA  $C_{\max}$  var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

### Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og  $C_{\max}$  ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3-6 måneder efter transplantationen).

### Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

### Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG. Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9). MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATer) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukoronidens galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatiske recirkulation interfererer med korrekt bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set gennemsnitlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når CellCept administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

## Særlige populationer

### Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

### Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC<sub>0-12 timer</sub> sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC<sub>0-12 timer</sub> var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af CellCept-dosis er ikke nødvendig.

### Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn, som fik 600 mg/m<sup>2</sup> mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g CellCept to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

### Ældre

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

### Patienter som tager orale kontræptiva

Et studie om samtidig administration af CellCept (1 g 2 gange daglig) og orale kontræptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af CellCept på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontræptiva. Serumnivauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontræptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af CellCept (se også pkt. 4.5).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyrecarcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C<sub>max</sub>), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C<sub>max</sub>) observeret hos hjertetransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitetstests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske studier på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyreanomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer, der blev afficeret i de toksikologiske studier, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata, der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### CellCept tabletter

mikrokrystallinsk cellulose  
polyvidon (K-90)  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearat

#### Tablet-overtrækket

hydroxypropylmethylcellulose  
hydroxypropylcellulose  
titandioxid (E171)  
polyethylenglycol 400  
indigotin aluminiumlak (E132)  
rød jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium blisterfolie

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter: 1 pakning indeholder 50 tabletter (blisterkort med 10 tabletter). Multipakning indeholder 150 (3 pakker af 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

EU/1/96/005/004 CellCept (Multipakning: 150 (3x50) tabletter)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 14. februar, 1996

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 13. marts 2006

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om CellCept findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

- CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension:

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

- CellCept 250 mg kapsler
- CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsinberetninger (PSURs)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Markedsføringsindehaver og de nationale myndigheder skal være enige om indholdet og formen af uddannelsesprogrammet og et opfølgende spørgeskema ved graviditet, herunder også kommunikationsplaner, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets formål er at sikre, at sundhedspersoner og patienter er bevidste om teratogeniciteten og mutageniciteten, nødvendigheden af graviditetstests, før behandlingen initieres, kravene til prævention for både mandlige og kvindelig patienter, og hvilke tiltag der skal initieres, hvis der opstår graviditet under behandling med CellCept.

Markedsføringsindehaver skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, som forventes at udskrive, håndtere eller anvende CellCept, i alle medlemslande, hvor CellCept markedsføres, har fået følgende uddannelsespakker:

- Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner
- Informationsmateriale for patienter

Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning for sundhedspersoner

Informationsmateriale for patienter skal indeholde:

- Indlægsseddel
- En vejledning for patienter

Uddannelsesmateriale skal indeholde følgende hovedemner:

Der skal udleveres vejledninger til henholdsvis sundhedspersoner og patienter. Informationen til patienter skal være hensigtsmæssig adskilt for henholdsvis mænd og kvinder.

Følgende emner skal være dækket i disse vejledninger;

- Introduktionen til vejledningerne skal informere læseren om, at formålet med vejledningen er at informere om, at føtal eksponering skal undgås og hvorledes risikoen for medfødte misdannelser og aborter, som er forbundet med mycophenolatmofetil, minimeres. Vejledningen skal forklare, at selv om denne vejledning er meget vigtig, så indeholder den ikke al information om mycophenolatmofetil, og at produktresuméet (sundhedspersoner) og indlægssedlen (patienter), som findes i pakningen, skal også læses grundigt.
- Baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet hos mennesker. Dette afsnit skal give vigtig baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet. Afsnittet skal give detaljer om typen og omfanget af risikoen i overensstemmelse med informationen i produktresuméet. Informationen i dette afsnit skal sikre en korrekt forståelse for risikoen og forklare formålet forholdsreglerne til at undgå graviditet. Vejledningen skal også nævne, at patienten ikke må give lægemidlet til andre personer.
- Vejledning til patienter: Dette afsnit skal understrege vigtigheden af en grundig, informativ og løbende dialog mellem patient og sundhedspersoner omkring de graviditetsrisici, der er forbundet med mycophenolatmofetil, og de relevante minimeringsstrategier, herunder alternative behandlingsmuligheder, hvis det er relevant. Nødvendigheden af graviditetsplanlægning skal fremhæves.
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering: Kravene til prævention for fertile patienter før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil. Kravene til prævention for seksuelt aktive mandlige patienter (herunder vasektomerede mænd) og for fertile kvindelige patienter skal forklares. Der skal være en klar beskrivelse af nødvendigheden af prævention før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil, herunder nærmere information om, hvor længe anvendelse af prævention skal fortsætte, efter behandling er stoppet.

Derudover skal teksten for kvinder forklare kravene om graviditetstest før og under behandling med mycophenolatmofetil, herunder vejledning om to negative graviditetstests før initiering af behandling og vigtigheden af timingen af, hvornår disse tests udføres. Nødvendigheden af efterfølgende graviditetstests under behandlingen skal også forklares.

- Vejledning om, at patienter ikke må være bloddonorer under behandlingen og i mindst 6 uger efter, at mycophenolat er seponeret. Ydermere, at mænd ikke må være sæddonorer under behandlingen og i 90 dage efter, at mycophenolat er seponeret.
- Vejledning i, hvilke tiltag der skal igangsættes, hvis graviditet indtræder, eller hvis der er en mistanke om, at graviditet er indtrådt under behandling med mycophenolatmofetil eller kort tid efter behandlingen. Patienterne skal informeres om, at de ikke må stoppe med at tage mycophenolatmofetil, men skal kontakte lægen med det samme. Det skal forklares, at den bedste fremgangsmåde, vil blive fastlagt fra tilfælde til tilfælde, gennem en diskussion mellem den behandlende læge og patienten og baseret på fordele *versus* risici for den enkelte patient.

Derudover skal et opfølgende spørgeskema ved graviditet være godkendt af de nationale myndigheder. Spørgeskemaet skal indeholde fyldestgørende oplysninger om eksponering under graviditet, herunder tidsangivelse og dosis; behandlingsvarighed før og under graviditet; lægemidler, som har været anvendt samtidig; kendte teratogene risici og fyldestgørende oplysninger om medfødte misdannelser.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 250 mg hårde kapsler  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler  
300 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kapslerne skal håndteres med forsigtighed  
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne  
må ikke indåndes eller komme i berøring med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 250 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON FOR MULTIPAKNINGEN (INKLUSIV BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 250 mg hårde kapsler  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 300 (3 pakker af 100) hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kapslerne skal håndteres med forsigtighed  
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne  
må ikke indåndes eller komme i berøring med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 250 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**DELPÅKNING TIL MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 250 mg hårde kapsler  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler. Del af en multipakning, sælges ikke separat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Kapslerne skal håndteres med forsigtighed  
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne må ikke indåndes eller komme i berøring med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 250 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 250 mg kapsler  
mycophenolatmofetil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 500 mg mycophenolatmofetil (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også polysorbat 80, citronsyre, saltsyre og natriumchlorid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
4 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Kun til intravenøs infusion  
Rekonstituer og fortynd før brugen

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Undgå at infusionsopløsningen kommer i kontakt med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Opbevaringstid efter rekonstitution: 3 timer

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
mycophenolatmofetil  
Kun til intravenøs infusion

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension  
5 ml suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil efter rekonstitution.  
Det brugbare volumen af den rekonstituerede suspension er 160-165 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også aspartam (E951) og methylparahydroxybenzoat (E218).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension  
1 flaske, 1 flaskeadapter og 2 orale dispensere

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug

Til oral anvendelse efter rekonstitution

Flasken skal rystes godt før brugen

**Det anbefales, at suspensionen rekonstitueres på apoteket før udlevering til patienten**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Pulveret må ikke indåndes før rekonstitution eller komme i berøring med huden  
Undgå at den rekonstituerede suspension kommer i berøring med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Opbevaringstid efter rekonstitution: 2 måneder

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEK SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 1 g/5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil i 110 g pulver til oral suspension  
5 ml suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil efter rekonstitution.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også aspartam (E951) og methylparahydroxybenzoat (E218).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Til oral anvendelse efter rekonstitution

Flasken skal rystes godt før brugen

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Pulveret må ikke indåndes før rekonstitution eller komme i berøring med huden  
Undgå at den rekonstituerede suspension kommer i berøring med huden

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Opbevaringstid efter rekonstitution: 2 måneder  
Skal bruges inden

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEK SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

50 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
Tabletterne må ikke knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tabletterne skal håndteres med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SNNN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON FOR MULTIPAKNING (INKLUSIV BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 150 (3 pakker af 50) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
Tabletterne må ikke knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tabletterne skal håndteres med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/005/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**DELPÅKNING TIL MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter  
mycophenolatmofetil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)**

50 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning, sælges ikke separat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
Tabletterne må ikke knuses

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tabletterne skal håndteres med forsigtighed

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/96/005/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

cellcept 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CellCept 500 mg tabletter  
mycophenolatmofetil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### CellCept 250 mg hårde kapsler mycophenolatmofetil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

##### ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

##### Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid.
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”).
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen med det samme, før behandling med CellCept igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen.
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder.
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår.
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager CellCept.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med CellCept igangsættes.

### **Hvordan sollys påvirker dig**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben.
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

### **Børn**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### **Brug af anden medicin sammen med CellCept**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation.
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB).
- syreneutraliserende midler eller protonpump hæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær.
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner.
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner.
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk.

### **Vacciner**

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

## **Brug af CellCept sammen med mad og drikke**

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

## **Prævention hos kvinder, som tager CellCept**

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid).
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi).
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi).
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi).
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder.
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

## **Prævention hos mænd, som tager CellCept**

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid.
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid.
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

## **Graviditet**

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af rygraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

### **Amning**

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

CellCept påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever dødsighed, følelseløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

### **CellCept indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du tage CellCept**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvor meget skal du tage**

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov for at forhindre afstødning af det transplanterede organ.

#### **Nyretransplantation**

##### Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 8 kapsler (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om aftenen.

##### Børn (i alderen 2 til 18 år)

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m<sup>2</sup>"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig.

#### **Hjertetransplantation**

##### Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

##### Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

#### **Levertransplantation**

##### Voksne

- Du får tidligst den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.



## Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

### **Indtagelse af medicinen**

Synk kapslerne hele med et glas vand

- Du må ikke knuse eller brække kapslerne over.
- Indtag ikke kapsler, der er åbnede eller gået itu.

Undgå pulver fra itugåede kapsler kommer i kontakt med dine øjne eller mund.

- Hvis dette sker, skal du skylle med rigeligt vand.

Undgå at pulver fra itugående kapsler kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

### **Hvis du har taget for mange CellCept**

Hvis du tager flere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage CellCept**

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage CellCept**

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:**

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen.
- du uden grund får blå mærker eller bløder.
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

### **Sædvanlige problemer**

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

### **Bekæmpelse af infektioner**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

## Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal patienter, der får CellCept, udviklet kræft i lymfevæv og hud.

## Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

### Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe

### Urinvejslidelser såsom:

- blod i urinen

### Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven

### Lidelser i nervesystemet såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker

### Lidelser i hjerte og blodkar såsom:

- ændringer i blodtrykket, øget hjerterytme, udvidelse af blodkar

### Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungerne). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne

### Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyregigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CellCept indeholder:

- Det aktive stof er mycophenolatmofetil  
Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil
- Øvrige indholdsstoffer:
  - CellCept kapsler: Pregelatineret majsstivelse, croscarmellosenatrium, polyvidon (K-90), magnesiumstearat
  - Kapselskallen: Gelatine, indigocarmin (E132), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid, shellac

### Udseende og pakningsstørrelser

- CellCept kapsler er aflange og blå i den ene ende og brun i den anden. ”CellCept 250” er printet i sort på kapselhovedet, og ”Roche” er printet i sort på kapselkroppen.
- De findes i pakninger med 100 eller 300 kapsler (begge i blisterkort med 10 stk.) eller som en multipakning bestående af 300 (3 pakker med 100) kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning mycophenolatmofetil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Opblanding af medicinen

#### 1. Virkning og anvendelse

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

##### ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under "Advarsler og forsigtighedsregler" og "Graviditet, prævention og amning".

##### Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid.
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se "Graviditet, prævention og amning").

- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen med det samme, før behandling med CellCept igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen.
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder.
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår.
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager CellCept.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med CellCept igangsættes.

### **Hvordan sollys påvirker dig**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

### **Børn**

Giv ikke dette lægemiddel til børn, da sikkerhed og virkning for infusioner hos børn ikke er klarlagt.

### **Brug af anden medicin sammen med CellCept**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation.
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB) .
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner.
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner.
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk.

### **Vacciner**

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

### **Prævention hos kvinder, som tager CellCept**

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept.
- Under hele behandlingen med CellCept.
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid).
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi).
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi).
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi).
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder.
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

### **Prævention hos mænd, som tager CellCept**

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid.
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid.
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

### **Graviditet**

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

### **Amning**

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

CellCept påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever dødsighed, følelsesløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

### **CellCept indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre en 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du tage CellCept**

CellCept gives sædvanligvis af en læge eller sygeplejerske på et hospital. Det gives som et langsomt drop (infusion) i en blodåre.

### **Hvor meget skal du tage**

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov for at forhindre, afstødning af det transplanterede organ.

#### **Nyretransplantation**

Voksne

- Den første dosis gives inden for 24 timer efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 2 g af medicinen indtaget som 2 separate doser.
- Den vil blive givet som 1 g om morgenen og 1 g om aftenen.

#### **Levertransplantation**

Voksne

- Den første dosis gives så hurtigt som muligt efter transplantationen.
- Du vil få medicinen i mindst 4 dage.
- Den daglige dosis er 2 g af medicinen indtaget som 2 separate doser.
- Den vil blive givet som 1 g om morgenen og 1 g om aftenen.
- Når du kan synke, vil du få lægemidlet igennem munden.

### **Opblanding af medicinen**

Medicinen findes som pulver. Pulveret skal blandes med glucoseinfusionsvæske før anvendelse. Lægen eller sygeplejersken vil blande medicinen og give den til dig. De vil følge instruktionerne under punkt 7 "Opblanding af medicinen".

### **Hvis du har taget for meget CellCept**

Hvis du tror, at du har fået for meget medicin, skal du tale med lægen eller sundhedspersonalet med det samme.

### **Hvis en dosis CellCept bliver glemt**

Hvis en dosis CellCept bliver glemt, skal du have den så hurtigt som muligt. Din behandling vil derefter fortsætte på de sædvanlige tidspunkter.



### **Hvis du holder op med at tage CellCept**

Stop ikke med at bruge CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:**

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem)

### **Sædvanlige problemer**

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion

### **Bekæmpelse af infektioner**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

### **Lymfe- og hudkræft**

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal patienter, der får CellCept, udviklet kræft i lymfevæv og hud.

### **Generelle bivirkninger**

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

### **Hudlidelser** såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe

### **Urinvejslidelser** såsom:

- blod i urinen

### **Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden** såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven

**Lidelser i nervesystemet** såsom:

- døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst og depression, ændringer i dit humør eller dine tanker

**Lidelser i hjerte og blodkar** såsom:

- ændringer i blodtrykket, blodpropper, øget hjerterytme
- smerte, rødmen og hævelse af blodåren hvor du fik infusionen

**Lungelidelser** såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungerne). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne

**Andre lidelser** såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasetiketten efter EXP.
- Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Rekonstitueret opløsning og fortyndet opløsning: Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 30 °C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**CellCept indeholder:**

- Det aktive stof er mycophenolatmofetil  
Hvert hætteglas indeholder 500 mg mycophenolatmofetil
- Øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 80, citronsyre, saltsyre, natriumchlorid.

**Udseende og pakningsstørrelser**

- CellCept findes som hvidt til rødt pulver i et 20 ml klart hætteglas (type I glas) med grå butylgummiprop og aluminiumssegel med aftageligt plastiklåg.
- Den rekonstituerede opløsning er let gul.
- Det findes i pakninger med 4 hætteglas.

## 7. Opblanding af medicinen

### Anvendelsesmåde og administrationsvej

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ikke konserveringsmiddel; derfor skal rekonstitution og fortynding af produktet foretages under aseptiske forhold.

Indholdet af hvert hætteglas med CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres med 14 ml 5 % glucoseinfusionsvæske. Yderligere fortynding med 5 % glucoseinfusionsvæske er nødvendig for at få en slutkoncentration på 6 mg/ml. Det betyder, at for at fremstille en dosis på 1 g mycophenolatmofetil skal indholdet af to rekonstituerede hætteglas (ca. 2 x 15 ml) fortyndes yderligere med 140 ml 5 % glucoseinfusionsvæske. Hvis infusionsvæsken ikke blandes umiddelbart før anvendelsen, skal indgivelsen påbegyndes senest 3 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

CellCept 500 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal gives som intravenøs infusion. Infusionshastigheden skal indstilles til ca. 2 timer.

CellCept i.v. infusionsvæske må aldrig gives som en hurtig injektion eller som en bolusinjektion.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### CellCept 1 g/5 ml pulver til oral suspension mycophenolatmofetil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Opblanding af medicinen

#### 1. Virkning og anvendelse

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe af medicin kaldet ”immunsuppressiva”.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

##### ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

##### Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”)

- hvis du ammer

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen med det samme, før behandling med CellCept igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du har et sjældent problem med din metabolisme kaldet ”phenylketonuri”, som løber i familien
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager CellCept.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med CellCept igangsættes.

### **Hvordan sollys påvirker dig**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

### **Børn**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### **Brug af anden medicin sammen med CellCept**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB)
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk

### **Vacciner**

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

### **Brug af CellCept sammen med mad og drikke**

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

### **Prævention hos kvinder, som tager CellCept**

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept
- Under hele behandlingen med CellCept
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for præventionsmetoder foretrækkes, da dette vil reducere risikoen for utilsigtet graviditet.

**Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

### **Prævention hos mænd, som tager CellCept**

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

## **Graviditet**

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

## **Amning**

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

CellCept påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever dødsighed, følelseløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

## **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CellCept**

- CellCept indeholder aspartam. Hvis du har et sjældent problem med din metabolisme kaldet "phenylketonuri", skal du tale med din læge, før du begynder at tage denne medicin.
- CellCept indeholder sorbitol (en sukkerart). Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler eller kan fordøje visse sukkerarter.

## **CellCept indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du tage CellCept**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvor meget skal du tage**

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov for at forhindre afstødning af det transplanterede organ.

#### **Nyretransplantation**

##### **Voksne**

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 10 ml suspension (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 5 ml suspension om morgenen og 5 ml suspension om aftenen.

##### **Børn (i alderen 2 til 18 år)**

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m<sup>2</sup>"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig.



## Hjertetransplantation

### Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 15 ml suspension (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 7,5 ml suspension om morgenen og 7,5 ml suspension om aftenen.

### Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

## Levertransplantation

### Voksne

- Du får tidligst den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 15 ml suspension (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 7,5 ml suspension om morgenen og 7,5 ml suspension om aftenen.

### Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

## Opblanding af medicinen

Medicinen findes som pulver. Pulveret skal blandes med rensset vand før anvendelse.

Apotekspersonalet vil sædvanligvis blande medicinen for dig. Hvis du skal gøre det selv, skal du se under punkt 7 "Opblanding af medicinen".

## Indtagelse af medicinen

Du skal bruge en dispenser og flaskeadapter, som følger med medicinen, til at udmåle dosis.

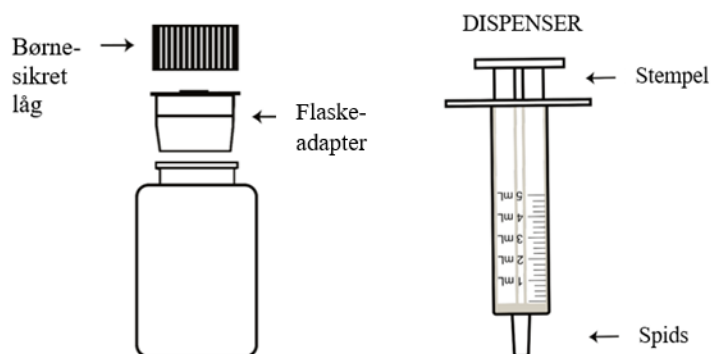
Undgå at inhalere det tørre pulver. Undgå også at få pulveret på huden og ind i mund eller næse.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

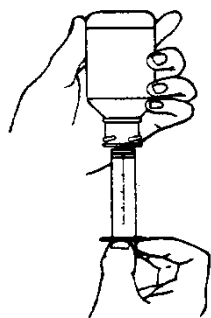
- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.



1. Ryst den lukkede flaske godt i ca. 5 sek. før hver brug.
2. Fjern det børnesikrede låg.
3. Tag dispensereren og tryk stemplet helt ned mod dispenserens spids.
4. Sæt derefter dispenserens spids fast i flaskeadapterens åbning.
5. Vend det hele med bunden i vejret (flaske og dispenser – se nedenstående billede).



6. Træk stemplet langsomt tilbage.  
Fortsæt med at trække tilbage, indtil den ønskede medicinmængde er i dispenserens.
7. Vend det hele opad igen.  
Hold godt omkring selve dispenserens og træk dispenserens langsomt ud af flaskeadapteren. Flaskeadapteren skal blive i flasken.  
Sæt spidsen af dispenserens direkte ind i din mund og synk medicinen.  
Lad være med at blande medicinen med anden væske, når du synker den. Luk flasken med det børnesikrede låg efter hver brug.
8. Skil dispenserens ad umiddelbart efter brug og rens den under rindende vand. Lad den lufttørre, før den skal bruges igen.

**Kog ikke** den orale dispenser. **Brug ikke** vådservietter indeholdende opløsningsmiddel til rengøring. **Brug ikke** klude eller vådservietter til tørring.

Kontakt din læge, farmaceut eller sygeplejerske, hvis du mister begge dispenserens eller de er beskadiget, så kan de rådgive dig om, hvordan du fortsat kan tage din medicin.

#### **Hvis du har taget for meget CellCept**

Hvis du tager mere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med

#### **Hvis du har glemt at tage CellCept**

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage CellCept**

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:**

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

### **Sædvanlige problemer**

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

### **Bekæmpelse af infektioner**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

### **Lymfe- og hudkræft**

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal patienter, der får CellCept, udviklet kræft i lymfevæv og hud.

### **Generelle bivirkninger**

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

#### **Hudlidelser** såsom:

- akne, forkølelssår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

#### **Urinvejslidelser** såsom:

- blod i urinen.

#### **Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden** såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

#### **Lidelser i nervesystemet** såsom:

- svimmelhed, dødsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

#### **Lidelser i hjerte og blodkar** såsom:

- ændringer i blodtrykket, øget hjerterytme, udvidelse af blodkar

#### **Lungelidelser** såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormalt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungerne). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed.
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

**Andre lidelser** såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og flaskeetiketten efter EXP.
- Den rekonstituerede opløsning er holdbar i to måneder. Anvend ikke suspensionen efter denne udløbsdato.
- Pulver til oral suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Rekonstitueret suspension: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **CellCept indeholder:**

- Det aktive stof er mycophenolatmofetil.  
Hver flaske indeholder 35 g mycophenolatmofetil.
- Øvrige indholdsstoffer: Sorbitol, silica, kolloid, vandfri, natriumcitrat, sojabønne lecitin, blandet frugtsmag, xanthangummi, aspartam\* (E951), methylparahydroxybenzoat (E218), citronsyre, vandfri. Læs også ”Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i CellCept” i afsnit 2.  
\*indeholder phenylalanin svarende til 2,78 mg/5 ml suspension.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

- Hver flaske med 110 g pulver til oral suspension indeholder 35 g mycophenolatmofetil.  
Rekonstituer med 94 ml rensset vand. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 175 ml, hvilket giver et brugbart volumen på 160-165 ml. 5 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 1 g mycophenolatmofetil.
- En flaskeadapter og 2 orale dispensere er også inkluderet.

## **7. Opblanding af medicinen**

Apotekspersonalet vil sædvanligvis blande medicinen for dig. Hvis du skal gøre det selv, skal du følge nedenstående vejledning:

Undgå at inhalere det tørre pulver. Undgå også at få pulveret på huden og ind i mund eller næse.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med dine øjne.

- Hvis dette sker, skal du skylle øjnene med vand.

Undgå at den opblandede medicin kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

1. Bank let nogle gange på bunden af den lukkede flaske for at løsne pulveret.
2. Afmål 94 ml rensset vand i et målebæger.

3. Tilsæt ca. halvdelen af den totale mængde rensset vand til flasken.
  - Ryst derefter den lukkede flaske godt i ca. 1 minut.
4. Tilsæt resten af vandet
  - Ryst derefter den lukkede flaske godt i yderligere 1 minut.
5. Fjern det børnesikrede låg og tryk flaskeadapteren ned i flaskehalsen.
6. Luk derefter flasken tæt med det børnesikrede låg.
  - Dette sikrer, at flaskeadapteren og låget sidder i den rigtige position.
7. Skriv udløbsdatoen for den blandede suspension på flaskeetiketten.
  - Holdbarheden af den blandede suspension er 2 måneder.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
 Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
 Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
 Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
 Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
 Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
 Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

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

#### **España**

Roche Farma S.A.  
 Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **Polska**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### CellCept 500 mg filmovertrukne tabletter mycophenolatmofetil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept
3. Sådan skal du tage CellCept
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

CellCept indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe af medicin kaldet ”immunsuppressiva”.

CellCept anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

CellCept skal bruges sammen med anden medicin:

- Ciclosporin og kortikosteroider.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage CellCept

##### ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

##### Tag ikke CellCept:

- hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid.
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”).
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager CellCept, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen med det samme, før behandling med CellCept igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen.
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder.
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår.
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager CellCept.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med CellCept igangsættes.

### **Hvordan sollys påvirker dig**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- iklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben.
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

### **Børn**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### **Brug af anden medicin sammen med CellCept**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at CellCept kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, CellCept virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage CellCept:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet - gives efter en transplantation.
- colestyramin - bruges til behandling af forhøjet kolesterol.
- rifampicin – et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB) .
- syreneutraliserende midler eller protonpump hæmmere – bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær.
- fosfatbindere - bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet.
- antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner.
- isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner.
- telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk.

### **Vacciner**

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager CellCept, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med CellCept og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med CellCept og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.



## **Brug af CellCept sammen med mad og drikke**

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med CellCept.

## **Prævention hos kvinder, som tager CellCept**

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager CellCept, herunder:

- Før du starter med at tage CellCept.
- Under hele behandlingen med CellCept.
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage CellCept.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for præventionsmetoder foretrækkes, da dette vil reducere risikoen for utilsigtet graviditet.

**Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid).
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi).
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi).
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi).
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder.
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

## **Prævention hos mænd, som tager CellCept**

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort, hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage CellCept.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid.
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid.
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

## **Graviditet**

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50 %) og svære misdannelser (23 - 27 %) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

### **Amning**

Tag ikke CellCept, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

CellCept påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever døsigthed, følelseløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

### **CellCept indeholder natrium**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du tage CellCept**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvor meget skal du tage**

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov for at forhindre, afstødning af det transplanterede organ.

#### **Nyretransplantation**

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 4 tabletter (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen.

Børn (i alderen 2 til 18 år)

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m<sup>2</sup>"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig.

#### **Hjertetransplantation**

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og derefter 3 tabletter om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til hjertetransplanterede børn.

#### **Levertransplantation**

Voksne

- Den første dosis CellCept til indtagelse gennem munden gives til dig tidligst 4 dage efter transplantationen, og når du er i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og derefter 3 tabletter om aftenen.

## Børn

- Der er ingen information om brug af CellCept til levertransplanterede børn.

### **Indtagelse af medicinen**

- Synk tabletterne hele med et glas vand.
- De må ikke brækkes over eller knuses.

### **Hvis du har taget for mange CellCept**

Hvis du tager flere CellCept, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

### **Hvis du har glemt at tage CellCept**

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage CellCept**

Stop ikke med at tage CellCept, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:**

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen.
- du uden grund får blå mærker eller bløder.
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

### **Sædvanlige problemer**

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

### **Bekæmpelse af infektioner**

CellCept nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

### **Lymfe- og hudkræft**

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal patienter, der får CellCept, udviklet kræft i lymfevæv og hud.

### **Generelle bivirkninger**

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

**Hudlidelser** såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe

**Urinvejslidelser** såsom:

- blod i urinen.

**Lidelser i mave-tarm-kanalen og i munden** såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven

**Lidelser i nervesystemet** såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelseløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker

**Lidelser i hjerte og blodkar** såsom:

- ændringer i blodtrykket, øget hjerterytme, udvidelse af blodkar

**Lungelidelser** såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormalt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af ar-væv i lungerne). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne

**Andre lidelser** såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CellCept filmovertrukne tabletter indeholder:

- Det aktive stof er mycophenolatmofetil
- Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil
- Øvrige indholdsstoffer:
  - CellCept tabletter: Mikrokrystallinsk cellulose, polyvidon (K-90), croscarmelloseatrium, magnesiumstearat.
  - Tabletovertræk: Hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, titandioxid (E171), polyethylenglycol 400, indigocarminaluminiumlak (E132), rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

- CellCept tabletter er lavendelfarvede og kappeformede. "CellCept 500" er præget på den ene side og "Roche" er præget på den anden.
- De findes i pakninger med 50 (blisterpakninger af 10 stk.) eller multipakninger indeholdende 150 (3 pakker af 50) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **Österreich**

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

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, er PRAC's videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data vedrørende udskillelse af mycophenolsyre i modermælk fra litteraturen, vurderer PRAC, at udskillelse af mycophenolsyre i modermælk i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for centralt godkendte lægemidler indeholdende mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefalinger, tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingerne.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre er CHMP af den opfattelse, at *benefit/risk*-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder mycophenolatmofetil, mycophenolsyre forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres.