

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 250 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapselit, kovat (kapselit)

Pitkulaisia, sini-ruskeita kapseleita, joiden yläosassa mustalla merkintä "CellCept 250" ja alaosassa "Roche".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CellCept on indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. CellCeptiä tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

#### Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

##### *Pediatriset potilaat: 2–18-vuotiaat*

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Kapseleita tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m<sup>2</sup>. Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25–1,5 m<sup>2</sup>, voidaan antaa mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 750 mg kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup>, mykofenolaattimofetiilikapseleita voidaan annostella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

##### *Pediatriset potilaat: < 2 vuotta*

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

### Käyttö sydämensiirron yhteydessä

#### *Aikuiset*

Hoitotulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

#### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

### Käyttö maksansiirron yhteydessä

#### *Aikuiset*

Laskimonsisäisesti (i.v.) annettavaa CellCeptiä tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava CellCept aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

#### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhuksset*

Suositusannostus vanhuksille on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) CellCeptin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Vaikea maksan vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vakava maksaparenkyymsairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkyymsairaudesta.

#### *Käyttö hylkimisreaktion aikana*

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä CellCept-hoitoa keskeyttämään. CellCept-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

#### Suun kautta

#### *Varotoimet ennen lääkevalmisteiden käsittelyä tai antoa.*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten kapseleita ei saa avata eikä murskata, jotta vältetään kapseleiden sisältämän jauheen vetäminen henkeen tai sen

pääsy suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- CellCeptiä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. CellCeptin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- CellCeptiä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskauden ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).
- CellCept-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoja hoitoa (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). CellCept-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-avon avulla.

#### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien CellCept, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. CellCept-valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos CellCept-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektiota, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. CellCept-

hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyi pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

### Veri ja immuunijärjestelmä

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse CellCeptiin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain CellCept-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle  $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$ ) saattaa olla aiheellista keskeyttää CellCept-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun CellCept-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla CellCept-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että CellCept-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

### Maha-suolikanava

CellCeptin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. CellCeptiä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

CellCept on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiiniguaniini-fosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

### Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää CellCeptin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

CellCeptin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

### Erytispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

### Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi CellCept on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen CellCept-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättymisen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

### Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

### Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin CellCept-potilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisnopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Nämä tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun CellCeptiä annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos CellCeptiä annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää CellCeptin tehoa.

### Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). CellCeptiä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska CellCeptin teho saattaa heiketä.

### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin, jos samanaikainen siklosporiini A hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää CellCept- ja siklosporiini A hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia CellCept-annoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beetaglukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. CellCept-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen

toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti CellCeptiä ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä CellCept-annosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

#### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

#### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä CellCeptin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ( $AUC_{0-\infty}$ ) suureni 35 %.

#### Telmisartaani

Telmisartaanin ja CellCeptin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien CellCept-potilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa CellCeptin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä CellCeptin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan CellCeptiä sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

#### Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, CellCeptin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta ( $AUC_{0-12h}$ ) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää CellCept-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.



### Sevelameeri

CellCeptin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon  $C_{\max}$ -arvoa 30 % ja  $AUC_{0-12h}$ -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). CellCept suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa CellCeptin käytöstä muiden fosfaattisitojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

### Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu CellCept ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (CellCeptin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita CellCept-annoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla CellCept ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisy menetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisy menetelmää.

### Raskaus

CellCept on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulostus.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnyntäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen CellCept-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta

luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista ja toinen testi 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi CellCept on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Miehet

Saatavissa oleva suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen

terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

### Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CellCept voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

CellCeptin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektiot ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyydsuokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpiä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihashaikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

#### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex* ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös CellCept-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-

virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

#### Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektiota ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten CellCept-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). CellCept-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä (ks. kohta 4.4).

CellCeptillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. CellCeptiä saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

#### Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukais-suolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli CellCept-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopiatus tutkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

#### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

#### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

#### Synnynnäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

#### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet CellCept-hoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.



Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapauselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyyppit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g CellCeptiä kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### Vanhuksset

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat CellCeptiä osana immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, CellCeptin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiininukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinin *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat

tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin. Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. CellCeptin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittelyyn. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon  $C_{\max}$ -arvo) havaittiin 40 %:n pieneneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

### Jakautuminen

Enterohepaattinen uudelleenkierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin. Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{\max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli-glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli-glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiililla ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa ja pienentävät siten

mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9). Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssi proteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albumiinipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi CellCept-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Erityispotilasryhmät

#### Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### Viivästynyt munuaissiirränäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirränäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. CellCeptin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksaparenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

#### Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

### Vanhukset

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla ( $\geq 65$ -vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti CellCeptiä (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei CellCeptillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. CellCept ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin. CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnyntäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyränä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### CellCept kapselit

esikäsitelty maissitärkkelys  
kroskarmelloosinatrium  
polyvidoni (K-90)  
magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

liivate  
indigokarmiini (E132)  
keltainen rautaoksidi (E172)  
punainen rautaoksidi (E172)  
titaanidioksidi (E171)  
musta rautaoksidi (E172)  
kaliumhydroksidi  
sellakka

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-alumiinifolioläpipainoliuskat  
CellCept 250 mg kapselit: Kotelossa 100 kapselia (10 kapselin läpipainolevyjä)  
Kotelossa 300 kapselia (10 kapselin läpipainolevyjä)  
Kerrannaispakkauksessa 300 kapselia (kolme 100 kapselin pakkausta)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

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

EU/1/96/005/007 CellCept (300 [3 x 100] kapselin kerrannaispakkaus)

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen- tai maksansiirto.

### 4.2 Annostus ja antotapa

CellCept-hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

**HUOM! CELLCEPT-INFUUSIONESTETTÄ EI SAA ANTAA NOPEANA EIKÄ BOLUSTYYPPISENÄ LASKIMONSISÄISENÄ INJEKTIONA.**

#### Annostus

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on vaihtoehtoinen lääkemuoformaalisille CellCept-muodoille (kapseli, tabletti ja jauhe oraalisuspensiota varten). Sitä voi käyttää enintään 14 päivän ajan. CellCept 500 mg infuusionesteen annostus tulisi aloittaa 24 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta.

#### Munuaisensiirto

Suositusannos munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (2 g vuorokaudessa).

#### Maksansiirto

Suositusannos maksansiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (2 g vuorokaudessa). Laskimonsisäisesti (i.v.) annettavaa CellCeptiä tulisi jatkaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava CellCept aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus suun kautta on tällöin 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

#### Erityispotilasryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

CellCept-infuusion turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsilla. Tietoa ei ole CellCept-infuusion farmakokinetiikasta lapsipotilailla, joille on suoritettu munuaisen- tai maksansiirto.

### *Vanhukset*

Suositusannos vanhuksille, joille on tehty munuaisten- tai maksansiirto, on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) CellCeptin annos ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa lukuun ottamatta aikaa välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Vastaavaa tietoa ei ole vakavaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista maksansiirtopotilaista.

### *Vaikea maksan vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaissiirännäispotilailla, joilla on vaikea maksaparenkymisairaus.

### *Käyttö hylkimisreaktion aikana*

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä CellCept-hoitoa keskeyttämään. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos laimennetaan pitoisuuteen 6 mg/ml, jonka jälkeen se annetaan hitaana laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin ajan joko perifeeriseen laskimoon tai keskilaskimoon (ks. kohta 6.6).

### Varotoimet ennen lääkevalmisteiden käsittelyä tai antoa

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten vältä CellCept-kuiva-aineen tai käyttökuntoon saatetun CellCept 500 mg kuiva-aineen välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuoksen, pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- CellCeptiä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. CellCeptin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on kontraindisoitu potilaille, jotka saavat allergisia reaktioita polysorbaatti 80:stä.
- CellCeptiä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- CellCept-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).



- CellCeptiä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). CellCept-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpäriskin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatepuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuojausvoiteen avulla.

##### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien CellCept, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirus-taudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. CellCept-valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos CellCept-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektoita, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. CellCept-hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyy pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

## Veri ja immuunijärjestelmä

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse CellCeptiin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain CellCept-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian kehittyessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä laskee alle  $1,3 \times 10^3$ /mikrol) saattaa olla aiheellista keskeyttää CellCept-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoiton osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun CellCept-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla CellCept-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi neuvota ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että CellCept-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

## Maha-suolikanava

CellCeptin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. CellCeptiä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

CellCept on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaniinifosforibosylitransferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

## Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunisuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää CellCeptin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Enterohepaattista kiertokulkua voi jossakin määrin esiintyä laskimonsisäisen CellCept-annostuksen jälkeen. Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

CellCeptin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoiton riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

## Erityispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

## Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyyttä 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyyttä 23–27 %). Siksi CellCept on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen CellCept-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

## Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

## Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

## Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

## Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska CellCeptin teho saattaa heikentyä.

### Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). CellCeptiä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska CellCeptin teho saattaa heiketä.

### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan. Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiini A hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää CellCept- ja siklosporiini A hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia CellCept-annoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. CellCept-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

### Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti CellCeptiä ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä CellCept-annosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä CellCeptin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ( $AUC_{0-\infty}$ ) suureni 35 %.

#### Telmisartaani

Telmisartaanin ja CellCeptin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien CellCept-potilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettujen kerta-annostutkimusten tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa CellCeptin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä CellCeptin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan CellCeptiä sekä gansikloviiriä tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiriä samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

#### Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, CellCeptin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta ( $AUC_{0-12h}$ ) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää CellCept-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

#### Sevelameeri

CellCeptin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvoa 30 % ja  $AUC_{0-12h}$ -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). CellCept suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa CellCeptin käytöstä muiden fosfaatinsitojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

#### Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu CellCept ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (CellCeptin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita CellCept-annoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa)

takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla CellCept ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisy menetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisy menetelmää.

#### Raskaus

CellCept on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulostulos.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen CellCept-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan aina kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.

- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille raskauden aikana (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidumin* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3).

### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi CellCept on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Miehet

Saatavissa oleva suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

## Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CellCept voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

CellCeptin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektiot ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyydenluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais- ja maksasiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.



**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>		
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		
Hyvänlaatuisen ihokasvain	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	Yleinen	Melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>		
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Asidoosi	Yleinen	Yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>		
	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Hermosto</b>		
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>		
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>		
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>		
	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>		
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		
Akne	Yleinen	Yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen
Lihashyökkös	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>		
	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Ääreislaskimoon annettuun infuusioon liittyneitä haittavaikutuksia olivat flebiitti ja tromboosi, joista kumpaakin havaittiin 4 %:lla potilaista, jotka saivat CellCept 500 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

##### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex* ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös CellCept-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

##### Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombositopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektoita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten CellCept-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan

säännöllisesti (ks. kohta 4.4). CellCept-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiamia ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä (ks. kohta 4.4).

CellCeptillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. CellCeptiä saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

#### Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukais-suolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli CellCept-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopiaturkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

#### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

#### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

#### Synnynnäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

#### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet CellCept-hoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonnut tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapausselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

#### Erityiset potilasryhmät

##### Vanhuksat

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat CellCeptiä osana immunosuppressiivista yhdistelmähoidoa, saattaa

nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, CellCeptin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiininukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinin *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin. Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

#### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi, MPA:ksi. Emoyhdisteen eli mykofenolaattimofetiilin määrä on systeemisesti mitattavissa plasmasta laskimonsisäisen infuusion aikana. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97prosenttisesti plasman albumiiniin.

Enterohepaattinen uudelleenkierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundaariseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla (4 g kolme kertaa vuorokaudessa), joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla.

Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (noin 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albuminipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi CellCept-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Vastaavuus suun kautta otettavien lääkemuotojen kanssa

Annettaessa munuaisensiirtopotilaille heti siirtoleikkauksen jälkeen 1 g CellCept-infusionestettä kaksi kertaa vuorokaudessa, todettiin mykofenolihapon AUC-arvojen vastaavan oraalisen annostuksen jälkeen havaittavia arvoja. Annettaessa maksansiirtopotilaille laskimonsisäisesti 1 g CellCeptiä kaksi kertaa vuorokaudessa ja tämän jälkeen 1,5 g CellCeptiä suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa,

todettiin mykofenolihapon AUC-arvojen vastaavan munuaisensiirtopotilailla arvoja, jotka havaittiin annostuksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

### Erityispotilasryhmät

#### Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3-6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Vastaavaa tietoa ei ole vakavaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista maksansiirtopotilaista.

#### Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. CellCeptin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksaparenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

#### Vanhuksset

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

#### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti CellCeptiä (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei CellCeptillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. CellCept ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumpitoisuuksiin. CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annoksella.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan eli herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.



Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnyntäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annoksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeutisella suositusannoksella 2 g vuorokaudessa (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, koirilla ja apinoilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n vuorokausiannoksella. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannoksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annoksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos:

polysorbaatti 80  
sitruunahappo  
kloorivetyhappo  
natriumkloridi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

CellCept 500 mg infuusiokuiva-ainetta konsentraattiliuosta varten ei saa sekoittaa muihin laskimonsisäisiin lääkkeisiin eikä infuusionesteisiin eikä sitä pidä infusoida saman katettrin läpi samanaikaisesti muiden laskimonsisäisten lääkevalmisteiden eikä infuusionesteiden kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: 3 vuotta.

Liuetettu kuiva-aine ja valmis infuusioneste: Infuusion antaminen on aloitettava 3 tunnin kuluessa kuiva-aineen liuottamisesta ja infuusionesteen valmistamisesta, ellei sitä ole valmistettu juuri ennen käyttöä.

### **6.4 Säilytys**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos: Säilytä alle 30 °C.

Liuetettu kuiva-aine ja valmis infuusioneste: Säilytä 15–30 °C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml:n injektiopullo, I-tyypin kirkas lasi, harmaa butylikumitulppa ja alumiinitiviste, jossa irrotettava muovinen kansiosa. CellCept 500 mg infuusiokuiva-ainetta konsentraattiliuosta varten on saatavana neljän injektiopullon pakkauksina.

## 6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Infuusionesteen (6 mg/ml) valmistaminen

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos ei sisällä antibakteerista säilytysainetta. Siksi kuiva-aineen liuottaminen ja sen laimentaminen on tehtävä aseptisesti.

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos valmistetaan kaksivaiheisesti: ensimmäisessä vaiheessa kuiva-aine liuotetaan 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen ja toisessa vaiheessa konsentraatti laimennetaan 5prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmistamisesta, ks. alla:

#### Vaihe 1

a.

1 g:n mykofenolaattimofetiiliannoksen valmistamiseen käytetään kaksi CellCept 500 mg infuusiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa. Liuota kummankin injektiopullon sisältö injisoimalla siihen 14 ml 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä.

b.

Ravista injektiopulloja kevyesti niin, että kuiva-aine liukenee ja kehittyy vaaleankeltainen neste.

c.

Tarkasta liuos mahdollisen hiukkasmuodostuksen tai värinmuutoksen varalta ennen edelleenlaimentamista. Hävitä injektiopullo, jos havaitset hiukkasmuodostusta tai värinmuutosta.

#### Vaihe 2

a.

Laimenna kahden injektiopullon sisältö eli liuotettu infuusiokuiva-aine (noin 2 x 15 ml) edelleen 140 ml:aan 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Infuusionesteen lopullinen mykofenolaattimofetiilipitoisuus on 6 mg/ml.

b.

Tarkasta liuos mahdollisen hiukkasmuodostuksen tai värinmuutoksen varalta. Hävitä infuusioneste, jos havaitset hiukkasmuodostusta tai värinmuutosta.

Infusion antaminen on aloitettava 3 tunnin kuluessa infuusionesteen valmistamisesta, ellei sitä ole valmistettu juuri ennen käyttöä. Infuusioneste on säilytettävä 15–30 °C:ssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996  
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 1 g/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia 110 g:ssa jauhetta oraalisuspensiota varten. 5 ml käyttövalmista suspensiota sisältää 1 g:n mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CellCept 1 g:n/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten on yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

#### Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito 1 g:n/5 ml oraalisuspensiolla tulisi aloittaa suun kautta 72 tunnin kuluessa munuaisensiirrosta. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (2 g:n vuorokausiannos) eli 5 ml oraalisuspensiota kaksi kertaa vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat: 2–18-vuotiaat*

Mykofenolaattimofetiilin 1 g:n/5 ml oraalisuspension suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g/10 ml oraalisuspensiota). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

##### *Pediatriset potilaat: < 2 vuotta*

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

#### Käyttö sydämensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito tulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (3 g:n vuorokausiannos).

### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

### Käyttö maksansiirron yhteydessä

#### *Aikuiset*

Laskimonsisäisesti (i.v.) annettavaa CellCeptiä tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava CellCept aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhuksset*

Suositusannos vanhuksille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa munuaisensiirtopotilaille ja 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen- tai maksansiirtopotilaille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) CellCeptin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa lukuun ottamatta aikaa välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Vaikea maksan toimintahäiriö*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksaparenkyymsairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta maksaparenkyymsairaudesta.

#### *Käyttö hylkimisreaktion aikana*

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä CellCept-hoitoa keskeyttämään. CellCept-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

#### Suun kautta.

#### *Huomio*

CellCept 1 g:n/5 ml jauhetta oraalisuspensiota varten voidaan tarvittaessa antaa nenä-mahaletkun kautta, joka on sisähalkaisijaltaan vähintään 1,7 mm.

#### *Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa.*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten vältä kuiva-aineen vetämistä henkeen tai käyttökuntoon saatetun suspension pääsyä suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- CellCeptiä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. CellCeptin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- CellCeptiä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).
- CellCept-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). CellCept-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-avon avulla.

#### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien CellCept, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. CellCept-valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos CellCept-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektiota, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. CellCept-hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa

tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyi pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

### Veri ja immuunijärjestelmä

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse CellCeptiin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain CellCept-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle  $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$ ) saattaa olla aiheellista keskeyttää CellCept-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun CellCept-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla CellCept-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että CellCept-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

### Maha-suolikanava

CellCeptin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen häirtävaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. CellCeptiä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vaikea, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

CellCept on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiiniguaniini-fosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

### Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää CellCeptin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

CellCeptin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

CellCept 1 g:n/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten sisältää aspartaamia. Varovaisuutta tulisi siksi noudattaa, jos CellCept 1 g:n/5 ml jauhetta oraalisuspensiota varten annetaan potilaille, jotka kärsivät fenyyliketonuriasta (ks. kohta 6.1).

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

Lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### Erityispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

### Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi CellCept on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen CellCept-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkäriin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

### Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkäriin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

### Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.



## Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin CellCept-potilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämismenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Nämä tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun CellCeptiä annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos CellCeptiä annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää CellCeptin tehoa.

### Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). CellCeptiä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska CellCeptin teho saattaa heiketä.

### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiini A hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää CellCept- ja siklosporiini A hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia CellCept-annoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beetaglukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

#### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. CellCept-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti CellCeptiä ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä CellCept-annosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

#### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

#### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä CellCeptin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolta ( $AUC_{0-\infty}$ ) suureni 35 %.

#### Telmisartaani

Telmisartaanin ja CellCeptin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoidun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien CellCept-potilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettujen kerta-annostutkimusten tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa CellCeptin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä CellCeptin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan CellCeptiä sekä gansikloviiriä tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiriä samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

### Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, CellCeptin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta ( $AUC_{0-12h}$ ) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää CellCept-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

### Sevelameeri

CellCeptin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvoa 30 % ja  $AUC_{0-12h}$ -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). CellCept suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa CellCeptin käytöstä muiden fosfaattisitojen kuin sevelameerin kanssa ei ole.

### Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu CellCept ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (CellCeptin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita CellCept-annoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla CellCept ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

## Raskaus

CellCept on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulostulos.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen CellCept-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

## Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi CellCept on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## Miehet

Saatavissa oleva suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

## Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CellCept voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

CellCeptin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektio ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyssluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen



<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihashaikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Maligniteetit*

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä

yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden, mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex* ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös CellCept-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

### Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektoita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten CellCept-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). CellCept-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä (ks. kohta 4.4).

CellCeptillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsiin neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. CellCeptiä saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

### Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukais-suolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli CellCept-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopia tutkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

### Synnynnäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet CellCept-hoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapauselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyyppit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g CellCeptiä kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektoita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### Vanhukset

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat CellCeptiä osana immunosuppressiivista yhdistelmähoidoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektoita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektoille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, CellCeptin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinin *de novo*-synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin. Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. CellCeptin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittäykseen. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo) havaittiin 40 %:n pieneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole systeemisesti mitattavissa plasmasta.

#### Jakautuminen

Enterohepaattinen uudelleenkierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla (4 g kolme kertaa vuorokaudessa), joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla.

Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin. Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

#### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli-glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli-glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

## Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiililla ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albuminipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi CellCept-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

## Erytispotilasryhmät

### Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

### Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. CellCeptin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

### Maksan vajaatoiminta

Maksaparenkyymsairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

### Vanhukset

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti CellCeptiä (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei CellCeptillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. CellCept ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin. CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella vuorokausiannoksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen terapeuttisella suositusannostuksella 3 g vuorokaudessa.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g vuorokaudessa munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannoksella 3 g vuorokaudessa (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n vuorokausiannoksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus

suositusannoksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### CellCept 1 g:n/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten

sorbitoli  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
natriumsitraatti  
soijalesitiini  
sekahedelmä-aromiaine  
ksantaanikumi  
aspartaami\* (E951)  
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)  
vedetön sitruunahappo

\* sisältää 2,78 mg fenyylialaniinia 5 ml:ssa suspensiota.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

CellCept-jauhe: 2 vuotta.  
Käyttövalmis suspensio: 2 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Jauhe oraalisuspensiota varten ja käyttövalmis suspensio: Säilytä alle 30 °C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Jokainen pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia 110 g:ssa jauhetta oraalisuspensiota varten. Valmiin suspension tilavuus on 175 ml, joka vastaa 160–165 ml:n käyttötilavuutta. 5 ml käyttövalmista suspensiota sisältää 1 g:n mykofenolaattimofetiilia. Mukana on pullon välikappale, johon kaksi pakkaukseen kuuluvaa ruiskua sopivat.

### **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

On suositeltavaa, että CellCept 1 g:n/5 ml oraalisuspensio valmistetaan apteekissa ennen potilaalle antamista. Valmisteen käyttökuntoon saattamisessa sekä pullon tai korkin ulkopintaa pyyhittäessä ja pöytää valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen pyyhittäessä on suositeltavaa käyttää kertakäyttöisiä suojakäsineitä.

Suspension valmistaminen

1. Kopauta suljettua pulloa useaan kertaan, jotta jauhe irtoaa pullon seinämistä.
2. Mittaa 94 ml puhdistettua vettä mittalasiin.

3. Lisää pulloon noin puolet puhdistetun veden kokonaismäärästä ja ravista suljettua pulloa hyvin noin minuutin ajan.
4. Lisää loput vedestä ja ravista suljettua pulloa hyvin vielä noin minuutin ajan.
5. Poista lapsiturvallinen korkki ja työnnä pullon välikappale pullonkaulaan.
6. Sulje pullo tiukasti korkilla. Tämä varmistaa tulpan paikalleen asettumisen ja korkin lapsiturvallisuuden.
7. Merkitse käyttövalmiin suspension “Käytettävä ennen” -päivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiin suspension kestoaika on kaksi kuukautta).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/006 CellCept (yksi 110 g:n pullo)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13.maaliskuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit)

Laventelinsinisiä, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella kaiverrettu "CellCept 500" ja toisella puolella "Roche".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

CellCept on indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. CellCeptiä tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

#### Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

##### *Pediatriset potilaat: 2–18-vuotiaat*

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Tabletteja tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup> annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

##### *Pediatriset potilaat: < 2 vuotta*

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

#### Käyttö sydämensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito tulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

### Käyttö maksansiirron yhteydessä

#### *Aikuiset*

Laskimonsisäisesti (i.v.) annettavaa CellCeptiä tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava CellCept aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

### Erityispotilasryhmät

#### *Vanhuksset*

Suositusannostus vanhuksille (yli 65-vuotiaat) on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vakavassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) CellCeptin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Vaikea maksan vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vakava maksaparenkymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkymisairaudesta.

#### *Käyttö hylkimisreaktion aikana*

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä CellCept-hoitoa keskeyttämään. CellCept-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

#### Suun kautta.

#### *Varotoimet ennen lääkevalmisteiden käsittelyä tai antoa.*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten tabletteja ei saa murskata.

### 4.3 Vasta-aiheet

- CellCeptiä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. CellCeptin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- CellCeptiä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).
- CellCept-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- CellCeptiä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6)

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). CellCept-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuojausvoiteen avulla.

#### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien CellCept, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirus-taudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. CellCept- valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos CellCept-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektiota, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

CellCept-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. CellCept-hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu

myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyi pitkäkestoisia keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

### Veri ja immuunijärjestelmä

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse CellCeptiin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain CellCept-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle  $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$ ) saattaa olla aiheellista keskeyttää CellCept-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoiton osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun CellCept-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteeseen saajilla CellCept-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteeseen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi neuvota ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että CellCept-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

### Maha-suolikanava

CellCeptin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. CellCeptiä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

CellCept on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

### Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää CellCeptin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottiliikenne, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

CellCeptin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoiton riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

## Erityispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

## Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyyys 23–27 %). Siksi CellCept on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen CellCept-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkäriin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

## Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

## Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkäriin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

## Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

## Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin CellCept-potilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Nämä tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun CellCeptiä annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos CellCeptiä annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska CellCeptin teho saattaa heikentyä.

### Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). CellCeptiä on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiini-lääkitystä, koska CellCeptin teho saattaa heiketä.

### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiini A hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää CellCept- ja siklosporiini A hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia CellCept-annoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteeseen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beetaglukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta.

CellCept-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibioottihoidon jälkeen.

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti CellCeptiä ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä CellCept-annosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

#### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

#### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä CellCeptin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### Isavukonatsoli

Isavukonatsolin käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ( $AUC_{0-\infty}$ ) suureni 35 %.

#### Telmisartaani

Telmisartaanin ja CellCeptin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfataasiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien CellCept-potilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa CellCeptin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä CellCeptin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan CellCeptiä sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

#### Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, CellCeptin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta ( $AUC_{0-12h}$ ) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää CellCept-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

### Sevelameeri

CellCeptin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon  $C_{\max}$ -arvoa 30 % ja  $AUC_{0-12h}$ -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). CellCept suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa CellCeptin käytöstä muiden fosfaattisitojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

### Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu CellCept ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (CellCeptin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja  $C_{\max}$ -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita CellCept-annoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla CellCept ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

### Raskaus

CellCept on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulosta (ks. kohta 4.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnyntäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen CellCept-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta



luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi CellCept on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Miehet

Saatavissa oleva suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen

terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

### Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. CellCept voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

CellCeptin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektio ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyydenluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpiä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

##### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex* ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös CellCept-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-

virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

#### Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektioita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten CellCept-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). CellCept-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä (ks. kohta 4.4).

CellCeptillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. CellCeptiä saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

#### Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukais-suolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli CellCept-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopiaturkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

#### Yliherkkyyks

Yliherkkyyksreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

#### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

#### Synnynäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

#### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet CellCept-hoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

### Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapausselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erietyiset potilasryhmät

#### Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyytit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g CellCeptiä kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### Vanhuksset

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat CellCeptiä osana immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, CellCeptin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkkeaineet, ATC-koodi: L04AA06



## Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinin *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfositteihin kuin muihin soluihin. Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfositteiden puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfositteiden metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfositteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. CellCeptin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittelyyn. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo) havaittiin 40 %:n pieneneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

### Jakautuminen

Enterohepaattinen uudelleenkierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin. Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat,

että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien saapteen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albumiinipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi CellCept-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisen vajaatoiminta*

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta*

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. CellCeptin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksaparenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliarisessa kirroosissa.

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

### Vanhuksset

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiaalla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti CellCeptiä (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei CellCeptillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. CellCept ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin. CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnyntäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### CellCept-tabletit

mikrokiteinen selluloosa  
polyvidoni (K-90)  
kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

hydroksiopropyylimetyyliselluloosa  
hydroksiopropyyliselluloosa  
titaanidioksidi (E171)  
polyetyleeniglykoli 400  
indigokarmiini (E132)  
punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini -läpipainoliuskat

CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit: Kotelossa 50 tablettia (10 tabletin läpipainopakkauksia).

Kerrannaispakkauksessa 150 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 50 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 [3 x 50] tabletin kerrannaispakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. helmikuuta 1996

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13.maaliskuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

- CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
- CellCept 1 g:n/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten:

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

- CellCept 250 mg kapselit
- CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta sekä raskauden seuranta koskevasta kyselylomakkeesta, viestintä- ja jakelukanavat sekä ohjelmaa koskevat muut seikat mukaan lukien.

Koulutusohjelman tarkoituksena on varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat ovat tietoisia CellCept-valmisteen teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta, raskaustestien edellyttämisestä ennen CellCept-hoidon aloittamista, sekä mies- että naispotilaiden ehkäisyä koskevista vaatimuksista sekä siitä, miten pitää toimia, jos raskaus alkaa CellCept-hoidon aikana.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa CellCept on markkinoilla, että kaikki CellCept-valmistetta oletettavasti määräävät tai toimittavat terveydenhuollon ammattilaiset sekä kaikki valmistetta oletettavasti käyttävät potilaat saavat seuraavan koulutuspaketin:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutusmateriaaliin pitää sisältyä

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

Potilaan tietopakettiin pitää sisältyä

- pakkausseloste
- potilasopas.

Koulutusmateriaaliin pitää sisältyä seuraavat keskeiset osat:

Terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille pitää olla saatavana erilliset oppaat. Potilaille pitää olla tarkoituksenmukaisesti erikseen miehiä ja naisia koskevat tekstit. Näissä oppaissa pitää käsitellä seuraavat aiheet:

- Lukijalle kerrotaan kummankin oppaan johdannossa, että oppaan on tarkoitus antaa tietoa siitä, että sikiön altistumista on vältettävä ja miten mykofenolaattimofetiiliin liittyvien synnynnäisten epämuodostumien ja keskenmenojen riski voidaan minimoida. Oppaassa mainitaan myös, että se on hyvin tärkeä, mutta ei sisällä täydellisiä tietoja mykofenolaattimofetiilista, joten lääkkeen yhteydessä toimitettava valmisteyhteenveto (terveydenhuollon ammattilaisille) ja pakkausseloste (potilaille) pitää myös lukea huolellisesti.
- Taustatiedot mykofenolaattimofetiilin teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta ihmiselle. Tässä osiossa esitetään tärkeitä taustatietoja mykofenolaattimofetiilin teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta. Siinä kerrotaan valmisteyhteenvetoon sisältyvien tietojen mukaisesti tarkemmin riskin luonteesta ja suuruudesta. Tässä kohdassa esitettyjen tietojen avulla on helpompi ymmärtää riskit oikein ja siinä selitetään perusteet seuraaville raskauden ehkäisytoimenpiteille. Oppaissa pitää mainita myös, että potilas ei saa antaa tätä lääkettä kenellekään toiselle henkilölle.
- Potilaiden neuvonta: Tässä kohdassa painotetaan, että terveydenhuollon ammattilaisen ja potilaan välillä on tärkeää käydä perusteellisesti, informatiivisesti ja jatkuvasti keskustelua mykofenolaattimofetiiliin liittyvistä raskautta koskevista riskeistä ja olennaisista riskin minimointimenetelmistä, mukaan lukien muut hoitovaihtoehdot, jos mahdollista. Raskauden suunnittelun välttämättömyyttä korostetaan.
- Sikiön altistumisen välttäminen: Ehkäisyä koskevat vaatimukset ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa, sen aikana ja jälkeen potilaille, jotka voivat saada lapsia. Selitetään ehkäisyä koskevat vaatimukset seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille (myös miehille, joille on tehty vasektomia) sekä naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi. Tieto ehkäisyn tarpeesta ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen, mukaan lukien tieto siitä, miten pitkään ehkäisyn käyttöä on jatkettava hoidon lopettamisen jälkeen, pitää mainita selkeästi.

Naisia koskevassa tekstissä pitää lisäksi selittää vaatimukset raskaustestien tekemisestä ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa ja sen aikana, samoin kuin ohje kahdesta negatiivisesta raskaustestituloksesta ennen hoidon aloittamista sekä raskaustestien ajoituksen tärkeys. Myös tämän jälkeen tehtävien raskaustestien tarve hoidon aikana selitetään.

- Ohjeet siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä vähintään kuuteen viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa myöskään luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 päivään mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.
- Ohjeet toimenpiteistä, jos raskaus alkaa tai sitä epäillään mykofenolaattimofetiilihoidon aikana tai pian hoidon jälkeen. Potilaille kerrotaan, että mykofenolaattimofetiilihoitoa ei saa lopettaa, vaan potilaan pitää ottaa heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Ohjeissa selitetään, että oikeasta menettelytavasta päätetään yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella tapauskohtaisesti hoitavan lääkärin ja potilaan välisessä keskustelussa.



Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa pitää lisäksi sopia raskauden seurantakyselystä, jossa selvitetään mm. tietoja raskauden aikaisesta altistumisesta, ajankohta ja annos mukaan lukien, hoidon kesto ennen raskautta ja sen aikana, samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, tunnetut teratogeeniset riskit sekä kattavat tiedot synnyttäisistä epämuodostumista.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 250 mg kovat kapselit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia  
300 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kapseleita tulee käsitellä varoen  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/001 100 kovaa kapselia  
EU/1/96/005/003 300 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 250 mg kovat kapselit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 300 kovaa kapselia (kolme 100 kapselin pakkausta)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kapseleita tulee käsitellä varoen  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 250 mg kovat kapselit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kovaa kapselia. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kapseleita tulee käsitellä varoen  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT:**

**LÄPIPAINOLEVY**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 250 mg kapselit  
mykofenolaattimofetiili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen injektiopullo sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Valmiste sisältää myös polysorbaatti 80:tä, sitruunahappoa, kloorivetyhappoa ja natriumkloridia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
4 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Liuotetaan ja laimennetaan ennen käyttöä  
Vain laskimonsisäistä infuusiota varten

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vältä infuusionesteen suoraa ihokosketusta

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Kesto-aika käyttökuuntoon saattamisen jälkeen: 3 tuntia

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/005

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI**

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
mykofenolaattimofetiili  
Vain laskimonsisäistä infuusiota varten

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 1 g/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia 110 g:ssa jauhetta oraalisuspensiota varten  
5 ml käyttövalmista suspensiota sisältää 1 g:n mykofenolaattimofetiilia.  
Yhdestä pullosta saadaan 160–165 ml käyttövalmista suspensiota

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös aspartaamia (E951) ja metyyli parahydroksibentsoattia (E218).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten  
Yksi pullo, yksi pullon välikappale, johon kaksi pakkaukseen kuuluvaa ruiskua sopivat

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta suspension valmistamisen jälkeen

Ravistettava hyvin ennen käyttöä

**On suositeltavaa, että suspensio valmistetaan apteekissa ennen potilaalle antamista**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Jauhetta ei saa hengittää eikä sitä saa joutua suoraan iholle  
Vältä käyttövalmiin suspension suoraa ihokosketusta

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttövalmiin suspension kesto-aika on kaksi kuukautta

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/006

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 1 g/5 ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 1 g/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia 110 g:ssa jauhetta oraalisuspensiota varten  
5 ml käyttövalmista suspensiota sisältää 1 g:n mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös aspartaamia (E951) ja metyyli parahydroksibentsoaattia (E218).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta suspension valmistamisen jälkeen

Ravistettava hyvin ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Jauhetta ei saa hengittää eikä sitä saa joutua suoraan iholle  
Vältä käyttövalmiin suspension suoraa ihokosketusta

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Käyttövalmiin suspension kesto aika on kaksi kuukautta  
Käyt. ennen:



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/006

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

50 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta  
Tabletteja ei saa murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Tabletteja tulee käsitellä varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 150 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 50 tabletin pakkausta)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta  
Tabletteja ei saa murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Tabletteja tulee käsitellä varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/004

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KERRANNAISPAKKAUKSEN KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

50 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei saa myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta  
Tabletteja ei saa murskata

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Tabletteja tulee käsitellä varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/005/004

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

cellcept 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CellCept 500 mg tabletit  
mykofenolaattimofetiili

**2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### CellCept 250 mg kovat kapselit mykofenolaattimofetiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä
3. Miten CellCeptiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CellCeptin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään**

CellCept sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

CellCeptiä käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirännäistä.

- Munuainen, sydän tai maksa.

CellCeptiä pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus ja imetys” alta.

##### **Älä ota CellCeptiä**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemista tai epäilet olevasi raskaana
- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CellCeptiä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos sinulla on tulehdusoireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaavaa.
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi CellCept-hoidon aikana
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon.

### **Auringonvalon vaikutus**

CellCept heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojaavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **Muut lääkevalmisteet ja CellCept**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet, kuten luontaistuotteet. CellCept voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa CellCeptin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat CellCeptin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet – määrätään potilaille elinsiirron jälkeen
- kolestyramiini - käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- rifampisiini – käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia
- antasidit tai protonipumpun estäjät – käytetään vatsan happovaivoissa kuten ruoansulatushäiriössä
- fosfaatin sitoajat – käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään fosfaatin imeytymistä vereen
- antibiootit – käytetään bakteri-infektioiden hoitoon
- isavukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telmisartaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon.

### **Rokotteet**

Jos tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), kun käytät CellCeptiä, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

Et saa luovuttaa verta CellCept-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä CellCept-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

### **CellCept ruuan ja juoman kanssa**

Ruoka ja juoma eivät vaikuta CellCept-hoitoosi.

### **CellCept-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä CellCeptin kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen CellCept-hoidon aloittamista
- koko CellCept-hoidon ajan
- 6 viikon ajan CellCept-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munanjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemmipuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### **CellCept-hoitoa saavien miesten ehkäisy**

Saataavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varotoimenä suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää CellCept-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja vaihtoehtoisista hoidoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehdoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriille. Jatka kuitenkin CellCept-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

### **Raskaus**

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia.

Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistukseksi ennen hoitoa, että et ole raskaana.

## **Imetys**

Älä käytä CellCeptiä, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

## **CellCept sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten CellCeptiä otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon otetaan**

Määrä riippuu siirrästäytystyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

### **Munuaisensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 3 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 8 kapselia päivässä (2 g lääkeainetta) jaettuna 2 eri annokseen.
- Ota 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

Lapset (2–18-vuotiaat):

- Annos vaihtelee lapsen koosta riippuen.
- Lääkäri määrää sopivimman annoksen lapsen pituuden ja painon mukaan (kehon pinta-ala, joka ilmoitetaan neliömetreinä tai ”m<sup>2</sup>”). Suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Sydämensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 5 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 12 kapselia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavana.

### **Maksansiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos CellCeptiä suun kautta otetaan vähintään 4 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta eli heti, kun pystyt nielemään lääkkeitä suun kautta.
- Päivittäinen annostus on 12 kapselia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavana.

### **Lääkkeen otto**

Kapselit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa

- Kapseleita ei saa jakaa eikä murskata.
- Rikkoutuneita tai haljonneita kapseleita ei saa käyttää.

Huolehdi, ettei rikkoutuneen kapselin sisältöä joudu silmiin tai suuhun.

- Jos näin tapahtuu, huuhtelee ne runsaalla vedellä.

Huolehdi, ettei rikkoutuneen kapselin sisältöä joudu iholle.

- Jos näin tapahtuu, pese alue perusteellisesti saippualla ja vedellä.

### **Jos otat enemmän CellCeptiä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jos olet ottanut enemmän CellCeptiä kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

### **Jos unohtat ottaa CellCeptiä**

Jos unohtat ottaa lääkkeesi (milloin tahansa), ota se heti kun huomaat ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat CellCeptin oton**

CellCept-lääkitystä ei pidä itse lopettaa, ainoastaan lääkärin määräyksestä. CellCept-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille – saatat tarvita kiireellistä lääkehoitoa:**

- sinulle tulee tulehdusoireita, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulle tulee kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus).

### **Tavallisimmat haittavaikutukset**

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä sekä infektion merkkejä.

Lapsilla saattaa esiintyä joitakin haittavaikutuksia enemmän kuin aikuisilla. Tällaisia haittavaikutuksia ovat ripuli, tulehdukset sekä veren valko- ja punasolujen niukkuus.

### **Tulehdusten torjuminen**

CellCept estää elimistön luonnollista puolustusmekanismia hylkimästä siirrännäistä. Siksi elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

### **Imukudos- ja ihosyöpä**

Harvoille potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. CellCept ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus), kuume, uneliaisuus, univaikeudet, kivut (kuten vatsa- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

**Iho:**

- akne (finnien esiintyminen iholla), huuliherpes, vyöruusu, ihon paksuuntuminen, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.

**Virtsatiet:**

- verta virtsassa.

**Ruoansulatuskanava ja suu:**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimestön häiriöt mukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

**Hermosto:**

- huimaus, uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaus
- levottomuus tai masentuneisuus, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

**Sydän ja verenkierto:**

- verenpaineen muutokset, tavanomaista nopeammat sydämenlyönnit, verisuonten laajeneminen.

**Keuhkot:**

- keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus
- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkäkestävää yskää tai hengenahdistusta.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan
- nenän sivuontelon vaivat.

**Muut haittavaikutukset:**

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. CellCeptin säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Säilytä alle 25 °C
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä CellCept sisältää

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.  
Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat:
  - CellCept-kapselit: esikäsitelty maissitärkkelys, kroskarmelloosinatrium, polyvidoni (K-90), magnesiumstearaatti.
  - Kapselikuori: liivate, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172), kaliumhydroksidi, sellakka.

### CellCeptin kuvaus ja pakkauskoot

- CellCept-kapselit ovat muodoltaan pitkulaisia kapseleita, joiden toinen pää on sininen ja toinen ruskea. Kapselin yläosassa on mustalla merkintä "CellCept 250" ja alaosassa mustalla merkintä "ROCHE".
- Kapseleita on saatavilla 100 tai 300 kapselin pakkauksissa (10 kapselin läpipainopakkauksissa) tai 300 kapselin kerrannaispakkauksissa (kolme 100 kapselin pakkausta). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos mykofenolaattimofetiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CellCeptiä
3. Miten CellCeptiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CellCeptin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Lääkkeen valmistaminen

#### **1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään**

CellCept sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

CellCeptiä käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirännäistä.

- Munuainen tai maksa.

CellCeptiä pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CellCeptiä**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus ja imetys” alta.

##### **Älä käytä CellCeptiä**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle, polysorbaatti 80:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemista tai epäilet olevasi raskaana
- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CellCeptiä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos sinulla on tulehdusoireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaavaa.
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi CellCept-hoidon aikana
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon.

### **Auringonvalon vaikutus**

CellCept heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojaavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä lapsille, koska infuusioiden turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsipotilailla.

### **Muut lääkevalmisteet ja CellCept**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet, kuten luontaistuotteet. CellCept voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa CellCeptin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat CellCeptin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet – määrätään potilaille elinsiirron jälkeen
- kolestyramiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- rifampisiini – käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia
- fosfaatinsojat – käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään fosfaatin imeytymistä vereen
- antibiootit – käytetään bakteri-infektioiden hoitoon
- isavukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telmisartaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon.

### **Rokotteet**

Jos tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), kun käytät CellCeptiä, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

Et saa luovuttaa verta CellCept-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä CellCept-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

### **CellCept-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä CellCeptin kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen CellCept-hoidon aloittamista
- koko CellCept-hoidon ajan
- 6 viikon ajan CellCept-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munanjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemminpuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### **CellCept-hoitoa saavien miesten ehkäisy**

Saatavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varotoimenä suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää CellCept-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja muista hoitovaihtoehdoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehdoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkirille. Jatka kuitenkin CellCept-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

### **Raskaus**

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia.

Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistaakseen ennen hoitoa, että et ole raskaana.

### **Imetys**

Älä käytä CellCeptiä, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **CellCept sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten CellCeptiä käytetään**

Tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja antaa CellCeptin sairaalassa. Se annetaan hitaana tippana (infusiona) laskimoon.

### **Kuinka paljon annetaan**

Määrä riippuu siirrännäistyyppistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

### **Munuaisensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 24 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 2 g lääkettä jaettuna 2 eri annokseen.
- Läkettä annetaan 1 g aamulla ja 1 g illalla.

### **Maksansiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan mahdollisimman pian siirtoleikkauksen jälkeen.
- Läkitystä jatketaan vähintään 4 vuorokauden ajan.
- Päivittäinen annostus on 2 g lääkettä jaettuna 2 erilliseen annokseen.
- Läkettä annetaan 1 g aamulla ja 1 g illalla.
- Läkkeen annostus suun kautta aloitetaan heti, kun pystyt ottamaan lääkettä suun kautta.

### **Läkkeen valmistus**

Läke on jauhetta, joka sekoitetaan glukoosin kanssa ennen käyttöä. Läkärin tai hoitajan valmistaa ja antaa lääkkeen sinulle. He noudattavat pakkausselosteen kohdassa 7 olevaa ohjetta ”Läkkeen valmistus”.

### **Jos otat enemmän CellCeptiä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos epäilet saaneesi liikaa lääkettä.

### **Jos unohdat ottaa CellCeptiä**

Jos CellCept-annos on jäänyt antamatta, se tulisi antaa mahdollisimman pian. Tämän jälkeen annostellaan lääkettä normaalin aikataulun mukaisesti.

### **Jos lopetat CellCeptin käytön**

Älä lopeta lääkkeen käyttöä ilman lääkärin lupaa. Hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirrännäisen hylkimisvaaraa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle – saatat tarvita kiireellistä lääkettä:**

- sinulle tulee tulehdusoireita, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulle tulee kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus)

### **Tavallisimmat haittavaikutukset**

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä sekä infektion merkkejä.

### **Tulehdusten torjuminen**

CellCept estää elimistön luonnollista puolustusmekanismia hylkimästä siirännäistä. Siksi elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

### **Imukudos- ja ihosyöpä**

Harvoille potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. CellCept ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus), kuume, uneliaisuus, univaikeudet, kivut (kuten vatsa- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

#### **Iho:**

- akne (finnien esiintyminen iholla), huuliherpes, ihon paksuuntuminen, vyöruusu, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.

#### **Virtsatiet:**

- verta virtsassa.

### **Ruoansulatuskanava ja suu:**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimistön häiriöt mukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

### **Hermosto:**

- uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaus
- ahdistuneisuuden tai masentuneisuuden tunne, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

### **Sydän ja verenkierto:**

- verenpaineen muutokset, veritulpat, tavallista nopeammat sydämenlyönnit
- kipu, infuusiokohdan verisuonten punoitus ja turvotus.

### **Keuhkot:**

- keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus
- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkäkestävää yskää tai hengenahdistusta.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan

- nenän sivuontelon vaivat.

#### **Muut haittavaikutukset:**

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. CellCeptin säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopulloissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Infuusiokuiva-aine: säilytä alle 30 °C.
- Liuotettu infuusiokuiva-aine ja infuusioneste: säilytä 15–30 °C.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä CellCept sisältää**

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili. Jokainen injektiopullo sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat: polysorbaatti 80, sitruunahappo, kloorivetyhappo, natriumkloridi.

#### **CellCeptin kuvaus ja pakkauskoot**

- CellCeptiä on saatavilla valkoisena tai luonnonvalkoisena jauheena 20 ml:n injektiopullossa, joka on I-tyypin kirkasta lasia. Siinä on harmaa butyylikumitulppa ja alumiinitiiviste, jossa on irrotettava muovinen kansiosa.
- Käyttövalmis liuos on vaalean keltainen.
- Saatavilla 4 injektiopullon pakkauksessa.

### **7. Lääkkeen valmistaminen**

#### **Annostus ja antotapa**

CellCept 500 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos ei sisällä bakteereja tappavaa säilytysainetta. Siksi kuiva-aineen liuottaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisesti.

Jokaisen CellCept 500 mg:n infuusiokuiva-ainepullon sisältö liuotetaan ensin 14 ml:aan 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Tämän jälkeen laimennetaan vielä 5-prosenttisellä glukoosi-infuusionesteellä niin, että saadaan 6 mg:n/ml pitoisuus. Tämä tarkoittaa, että valmistettaessa 1 g:n annos mykofenolaattimofetiilia, kahden 500 mg:n injektiopullon sisältö eli liuotettu kuiva-aine (noin 2 x 15 ml) laimennetaan vielä 140 ml:aan 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Infuusion antaminen on aloitettava 3 tunnin kuluessa infuusionesteen valmistamisesta, ellei sitä ole valmistettu juuri ennen käyttöä.

Huolehdi, ettei valmistettua liuosta joudu silmiin.

- Jos näin tapahtuu, huuhtelee ne runsaalla vedellä.

Huolehdi, ettei valmistettua liuosta joudu iholle.

- Jos näin tapahtuu, pese alue perusteellisesti saippualla ja vedellä.

CellCept 500 mg infuusioneste annetaan laskimonsisäisenä (IV) infuusiona. Infuusionopeus pidetään sellaisena, että infuusion antaminen kestää kaksi tuntia.

CellCept-infuusionestettä ei saa koskaan antaa nopeana eikä bolustyyppisenä laskimonsisäisenä injektiona.

**Myyntiluvan haltija:**

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

**Valmistaja:**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### CellCept 1 g/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten mykofenolaattimofetiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä
3. Miten CellCeptiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CellCeptin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Lääkkeen valmistaminen

#### **1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään**

CellCept sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

CellCeptiä käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirännäistä.

- Munuainen, sydän tai maksa.

CellCeptiä pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus ja imetys” alta.

##### **Älä ota CellCeptiä**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä tai epäilet olevasi raskaana jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)

- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CellCeptiä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos sinulla on tulehdusoireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaavaa.
- jos sinulla on harvinainen perinnöllinen aineenvaihduntasairaus ”fenyyliketonuria”
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi CellCept-hoidon aikana
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon.

### **Auringonvalon vaikutus**

CellCept heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **Muut lääkevalmisteet ja CellCept**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet, kuten luontaistuotteet. CellCept voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa CellCeptin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat CellCeptin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet – määrätään potilaille elinsiirron jälkeen
- kolestyramiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- rifampisiini – käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia
- antasidit tai protonipumpun estäjät – käytetään vatsan happovaivoissa kuten ruoansulatushäiriössä
- fosfaatinsitojat – käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään fosfaatin imeytymistä vereen
- antibiootit – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- isavukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telmisartaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon.

### **Rokotteet**

Jos tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), kun käytät CellCeptiä, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

Et saa luovuttaa verta CellCept-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä CellCept-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

## CellCept ruuan ja juoman kanssa

Ruoka ja juoma eivät vaikuta CellCept-hoitoosi.

## CellCept-hoitoa saavien naisten ehkäisy

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä CellCeptin kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen CellCept-hoidon aloittamista
- koko CellCept-hoidon ajan
- 6 viikon ajan CellCept-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munanjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemmipuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

## CellCept-hoitoa saavien miesten ehkäisy

Saatavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varoittamana suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää CellCept-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja muista hoitovaihtoehdoista lääkärin kanssa.

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehdoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriille. Jatka kuitenkin CellCept-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

## Raskaus

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia.

Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistaakseen ennen hoitoa, että et ole raskaana.

### **Imetys**

Älä käytä CellCeptiä, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **Tärkeää tietoa joistakin CellCeptin aineosista**

- CellCept sisältää aspartaamia. Jos sinulla on harvinainen aineenvaihduntahäiriö, jota kutsutaan ”fenyyliketonuriaksi”, neuvottele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa tätä lääkettä.
- CellCept sisältää sorbitolia (sokeri). Jos tiedät, ettet siedä tai kehosi ei sulata tiettyjä sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **CellCept sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten CellCeptiä otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon otetaan?**

Määrä riippuu siirännäistyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

### **Munuaisensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 3 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 10 ml suspensiota vuorokaudessa (2 g lääkeainetta) jaettuna 2 eri annokseen.
- Ota 5 ml suspensiota aamulla ja 5 ml suspensiota illalla.

Lapset (2–18vuotiaat):

- Annos vaihtelee lapsen koosta riippuen.
- Lääkäri määrää sopivimman annoksen lapsen pituuden ja painon mukaan (kehon pinta-ala, joka ilmoitetaan neliömetreinä tai ”m<sup>2</sup>”). Suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Sydämensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 5 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 15 ml suspensiota (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 7,5 ml suspensiota aamulla ja 7,5 ml suspensiota illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavana.

## Maksansiirto

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos CellCeptiä suun kautta otetaan vähintään 4 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta eli heti, kun pystyt nielemään lääkkeitä suun kautta.
- Päivittäinen annostus on 15 ml suspensiota vuorokaudessa (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 7,5 ml suspensiota aamulla ja 7,5 ml suspensiota illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavana.

## Lääkkeen valmistaminen

Lääke on jauhemainen. Se on sekoitettava puhdistettuun veteen ennen käyttöä. Yleensä lääke sekoitetaan valmiiksi apteekissa. Jos sinun täytyy tehdä se itse, katso kohta 7 ”Lääkkeen valmistaminen”.

## Lääkkeen ottaminen

Käytä ruiskua ja pullon välikappaletta mitataksesi oikean annoksen.

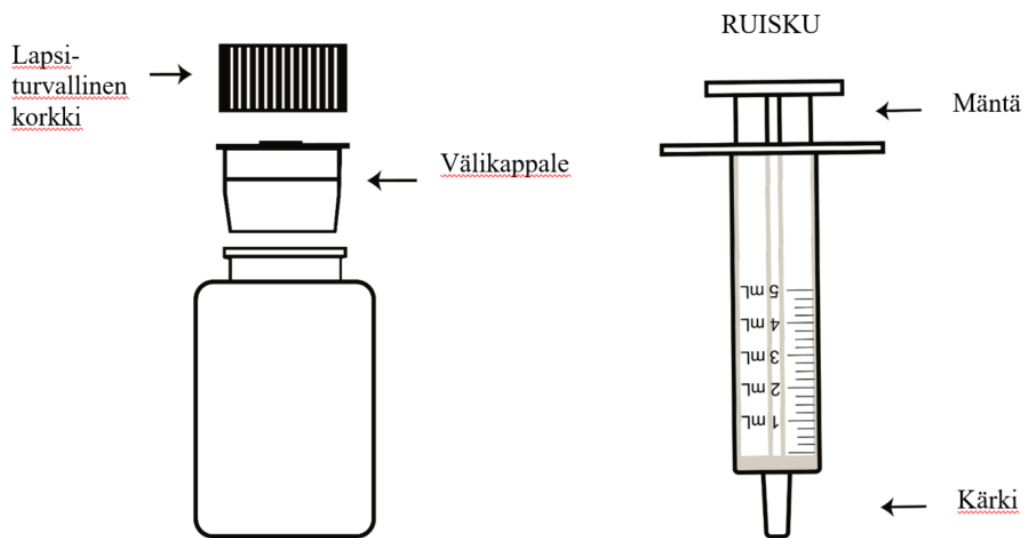
Älä hengitä kuivaa jauhetta. Varo myös jauheen joutumista iholle, suuhun tai nenään.

Huolehdi, ettei sekoitettua lääkettä joudu silmiin tai suuhun.

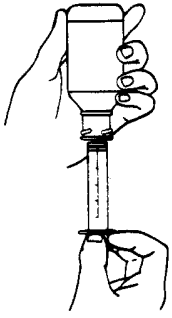
- Jos näin tapahtuu, huuhtelee ne runsaalla vedellä.

Huolehdi, ettei sekoitettua lääkettä joudu iholle.

- Jos näin tapahtuu, pese alue perusteellisesti saippualla ja vedellä.



1. Ravista suljettua pulloa hyvin noin 5 sekuntia ennen jokaista käyttöä.
2. Poista lapsiturvallinen korkki.
3. Ota ruisku ja paina ruiskun mäntä kokonaan ruiskun sisään.
4. Paina ruiskun kärki tiukasti tulpassa olevaan reikään.
5. Käännä pullo ruiskuineen ylösalaisin (katso alla oleva kuva).



6. Vedä hitaasti ruiskun mäntää ulos. Jatka vetämistä, kunnes pullosta on vedetty ruiskuun haluttu määrä lääkettä.
7. Käännä pullo ruiskuineen takaisin oikein päin. Pidä kiinni ruiskusta ja irrota ruisku varovasti tulpan reiästä. Pullon välikappale jää kiinni pulloon. Laita ruiskun pää suoraan suuhun ja niele lääke. **Älä** sekoita lääkettä mihinkään muuhun nesteeseen, kun nielet lääkkeen. Sulje pullo lapsiturvallisella korkilla jokaisen käytön jälkeen.
8. Irrota mäntä ruiskusta heti käytön jälkeen ja huuhtele juoksevan veden alla. Anna kuivua ennen seuraavaa käyttöä.

**Älä** keitä mittaruiskua. **Älä** käytä puhdistamiseen liuottimia sisältäviä puhdistuspyyheitä. **Älä** kuivaa puhdistusliinalla tai pyyhkeellä.

Jos kumpikin ruisku on kadonnut tai vahingoittunut, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan. Heiltä saat neuvoja, miten jatkat lääkkeen ottamista.

#### **Jos otat enemmän CellCeptiä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jos olet ottanut enemmän CellCeptiä kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

#### **Jos unohdat ottaa CellCeptiä**

Jos unohdat ottaa lääkkeesi (milloin tahansa), ota se heti kun huomaat ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat CellCeptin oton**

CellCept-lääkitystä ei pidä itse lopettaa, ainoastaan lääkärin määräyksestä. CellCept-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille – saatat tarvita kiireellistä lääkehoitoa:**

- sinulle tulee tulehdusoireita, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulle tulee kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus).

#### **Tavallisimmat haittavaikutukset**

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä sekä infektion merkkejä.

Lapsilla saattaa esiintyä joitakin haittavaikutuksia enemmän kuin aikuisilla. Tällaisia haittavaikutuksia ovat ripuli, tulehdukset sekä veren valko- ja punasolujen niukkuus.

### **Tulehdusten torjuminen**

CellCept estää elimistön luonnollista puolustusmekanismia hylkimästä siirännäistä. Siksi elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

### **Imukudos- ja ihosyöpä**

Harvoille potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. CellCept ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus), kuume, uneliaisuus, univaikeudet, kivut (kuten vatsa- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

#### **Iho:**

- akne (finnien esiintyminen iholla), huuliherpes, vyöruusu, ihon paksuuntuminen, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.

#### **Virtsatiet:**

- verta virtsassa.

#### **Ruoansulatuskanava ja suu:**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimistön häiriötmukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

#### **Hermosto:**

- huimaus, uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaus
- levottomuus tai masentuneisuus, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

#### **Sydän ja verenkierto:**

- verenpaineen muutokset, tavanomaista nopeammat sydämenlyönnit, verisuonten laajeneminen.

#### **Keuhkot:**

- keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus
- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkittyvää yskää tai hengenahdistusta.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan
- nenän sivuontelon vaivat.

#### **Muut haittavaikutukset:**

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa



haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. CellCeptin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen.
- Käyttövalmiin suspension kesto aika on kaksi kuukautta. Älä käytä suspensiota tämän päivämäärän jälkeen.
- Jauhe oraalisuspensiota varten: säilytä alle 30 °C.
- Käyttövalmis suspensio: säilytä alle 30 °C.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä CellCept sisältää

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.  
Jokainen pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat: sorbitoli, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumsitraatti, soijalesitiini, sekahedelmä-aromiaine, ksantaanikumi, aspartaami\* (E951), metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), vedetön sitruunahappo. Lue kohdasta 2 myös Tärkeää tietoa joistakin CellCeptin aineosista.  
\* sisältää 2,78 mg fenyylialaniinia 5 ml:ssa suspensiota.

### CellCeptin kuvaus ja pakkauskoot:

- Jokainen pullo sisältää 35 g mykofenolaattimofetiilia 110 g:ssa jauhetta oraalisuspensiota varten. Valmista suspensio sekoittamalla jauhe 94 ml:aan puhdistettua vettä. Valmiin suspension tilavuus on 175 ml, joka vastaa 160–165 ml:n käyttötilavuutta. 5 ml käyttövalmistusta sisältää 1 g:n mykofenolaattimofetiilia.
- Mukana on pullon välikappale, johon kaksi pakkaukseen kuuluvaa ruiskua sopivat.

## 7. Lääkkeen valmistaminen

Yleensä lääke sekoitetaan valmiiksi apteekissa. Jos sinun täytyy tehdä se itse, seuraa alla olevia valmistusohjeita:

Älä hengitä kuivaa jauhetta. Varo myös jauheen joutumista iholle, suuhun tai nenään.

Huolehdi, ettei sekoitettua lääkettä joudu silmiin tai suuhun.

- Jos näin tapahtuu, huuhtelee ne runsaalla vedellä.  
Huolehdi, ettei sekoitettua lääkettä joudu iholle.
- Jos näin tapahtuu, pese alue perusteellisesti saippualla ja vedellä.
- 1. Kopauta suljettua pulloa useaan kertaan, jotta jauhe irtoaa pullon seinämistä.
- 2. Mittaa 94 ml puhdistettua vettä mittalasiin.
- 3. Lisää pulloon noin puolet puhdistetun veden kokonaismäärästä
- Ravista suljettua pulloa hyvin noin 1 minuutin ajan.
- 4. Lisää loput vedestä
- Ravista suljettua pulloa hyvin vielä noin 1 minuutin ajan.
- 5. Poista lapsiturvallinen korkki ja työnnä pullon välikappale pullonkaulaan.
- 6. Sulje pullo tiukasti lapsiturvallisella korkilla.
- Tämä varmistaa tulpan paikalleen asettumisen ja korkin lapsiturvallisuu den.
- 7. Merkitse käyttövalmiin suspension vanhenemispäivämäärä pullon etikettiin

- Käyttövalmiin suspension kestoaika on 2 kuukautta.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja:**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### CellCept 500 mg kalvopäällysteiset tabletit mykofenolaattimofetiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeää tietoa.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä
3. Miten CellCeptiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CellCeptin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä CellCept on ja mihin sitä käytetään**

CellCept sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

CellCeptiä käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirännäistä.

- Munuainen, sydän tai maksa.

CellCeptiä pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CellCeptiä**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden Varoitukset ja varotoimet sekä Raskaus ja imetys alta.

##### **Älä ota CellCeptiä**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä tai epäilet olevasi raskaana
- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetat.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CellCeptiä.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos sinulla on tulehdusoireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaavaa.
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi CellCept-hoidon aikana
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat CellCept-hoidon.

### **Auringonvalon vaikutus**

CellCept heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **Muut lääkevalmisteet ja CellCept**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet, kuten luontaistuotteet. CellCept voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa CellCeptin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin aloitat CellCeptin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet – määrätään potilaille elinsiirron jälkeen
- kolestyramiini – käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- rifampisiini – käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia
- antasidit tai protonipumpun estäjät – käytetään vatsan happovaivoissa kuten ruoansulatushäiriössä
- fosfaatinisitojat – käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään fosfaatin imeytymistä vereen
- antibiootit – käytetään bakteri-infektioiden hoitoon
- isavukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- telmisartaani – käytetään korkean verenpaineen hoitoon.

### **Rokotteet**

Jos tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), kun käytät CellCeptiä, keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

Et saa luovuttaa verta CellCept-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä CellCept-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

### **CellCept ruuan ja juoman kanssa**

Ruoka ja juoma eivät vaikuta CellCept-hoitoosi.

### **CellCept-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä CellCeptin kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen CellCept-hoidon aloittamista
- koko CellCept-hoidon ajan
- 6 viikon ajan CellCept-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munarjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemmipuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### **CellCept-hoitoa saavien miesten ehkäisy**

Saatavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varotoimena suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää CellCept-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja muista hoitovaihtoehdoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehdoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriin. Jatka kuitenkin CellCept-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

### **Raskaus**

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia.

Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistukseksi ennen hoitoa, että et ole raskaana.

## **Imetys**

Älä käytä CellCeptiä, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

CellCept-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

## **CellCept sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten CellCeptiä otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon otetaan?**

Määrä riippuu siirräntästyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

### **Munuaisensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 3 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 4 tablettia päivässä (2 g lääkeainetta) jaettuna 2 eri annokseen.
- Ota 2 tablettia aamulla ja 2 tablettia illalla.

Lapset (2–18vuotiaat):

- Annos vaihtelee lapsen koosta riippuen.
- Lääkäri määrää sopivimman annoksen lapsen pituuden ja painon mukaan (kehon pinta-ala, joka ilmoitetaan neliömetreinä tai ”m<sup>2</sup>”). Suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Sydämensiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos annetaan 5 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 6 tablettia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavana.

### **Maksansiirto**

Aikuiset:

- Ensimmäinen annos CellCeptiä suun kautta otetaan vähintään 4 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta eli heti, kun pystyt nielemään lääkkeitä suun kautta.
- Päivittäinen annostus on 6 tablettia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

Lapset:

- Tietoa CellCeptin käytöstä lapsille, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavana.

### **Lääkkeen otto**

- Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa
- Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata.

### **Jos otat enemmän CellCeptiä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jos olet ottanut enemmän CellCeptiä kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa CellCeptiä**

Jos unohdat ottaa lääkkeesi (milloin tahansa), ota se heti kun huomaat ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat CellCeptin oton**

CellCept-lääkitystä ei pidä itse lopettaa, ainoastaan lääkärin määräyksestä. CellCept-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä heti lääkärille – saatat tarvita kiireellistä lääkehoitoa:**

- sinulle tulee tulehdusoireita, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulle tulee kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus)

### **Tavallisimmat haittavaikutukset**

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä sekä infektion merkkejä.

Lapsilla saattaa esiintyä joitakin haittavaikutuksia enemmän kuin aikuisilla. Tällaisia haittavaikutuksia ovat ripuli, tulehdukset sekä veren valko- ja punasolujen niukkuus.

### **Tulehdusten torjuminen**

CellCept estää elimistön luonnollista puolustusmekanismia hylkimästä siirännäistä. Siksi elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

### **Imukudos- ja ihosyöpä**

Harvoille potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. CellCept ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

### **Yleiset haittavaikutukset**

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia, paikallinen ihoturvotus), kuume, uneliaisuus, univaikeudet, kivut (kuten vatsa- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

#### **Iho:**

- akne (finnien esiintyminen iholla), huuliherpes, vyöruusu, ihon paksuuntuminen, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.



**Virtsatiet:**

- verta virtsassa.

**Ruoansulatuskanava ja suu:**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimistön häiriöt mukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

**Hermosto:**

- huimaus, uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaus
- levottomuus tai masentuneisuus, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

**Sydän ja verenkierto:**

- verenpaineen muutokset, tavanomaista nopeammat sydämenlyönnit, verisuonten laajeneminen.

**Keuhkot:**

- keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus
- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkäkestävää yskää tai hengenahdistusta.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan
- nenän sivuontelon vaivat.

**Muut haittavaikutukset:**

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. CellCeptin säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Säilytä alle 30 °C
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa****Mitä CellCept kalvopäällysteiset tabletit sisältävät**

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.  
Jokainen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat:
- CellCept-tabletit: mikrokiteinen selluloosa, polyvidoni (K-90), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

- Tabletin päällyste: hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, titaanidioksidi (E171), polyetyleeniglykoli 400, indigokarmiini (E132), punainen rautaoksidi (E172).

### CellCeptin kuvaus ja pakkauskoot

- CellCept-tabletit ovat laventelinsinisiä ja soikeita tabletteja, joiden toisella puolella kaiverrettu "CellCept 500" ja toisella puolella "Roche".
- Tabletteja on saatavilla 50 tabletin pakkauksissa (10 tabletin läpipainopakkauksissa) tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 150 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 50 tabletin pakkausta). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Läketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta saatavissa olevien mykofenolihapon erittymistä ihmisellä äidinmaitoon koskevien tietojen perusteella, että mykofenolihapon erittyminen ihmisellä äidinmaitoon on vähintään kohtalaisen mahdollista. Läketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.