

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CellCept 250 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófenólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki)

Ílöng, blá/brún, merkt „CellCept 250“ með svörtu á hylkislokið og „Roche“ á hylkisbelginn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CellCept er ætlað til nota samhliða cýklósporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

Skammtar

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglingar 2 til 18 ára að aldri

Ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíl er 600 mg/m² til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Hylkjum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð a.m.k. 1,25 m². Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð 1,25 m² til 1,5 m² mýcófenólat mofetíl hylkjum í skammti sem nemur 750 mg tvisvar á dag (1,5 g dagskammtur). Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 1,5 m² mýcófenólat mofetíl hylkjum í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oft fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir

Gefa skal CellCept í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á CellCept til inntöku um leið og sjúklundurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklindahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta-eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýcófenólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófenólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af CellCept eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta CellCept eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirleggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófenólat mofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að opna eða mylja hylkin til að koma í veg fyrir að duftinu í hylkjunum sé andað að sér eða það snert beint með húð eða slímhúð. Komi slík snerting fyrir, skal þvo húðina rækilega með sápu og vatni; augu skal skola með venjulegu vatni.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota CellCept handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetlí, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn CellCept hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).
- Ekki má nota CellCept hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með CellCept hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið CellCept, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. CellCept, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrabólgu B eða lifrabólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreidra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttu hjá sjúklingum sem fá CellCept og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepani áhrifa mýcófénólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlki (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á CellCept varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á CellCept eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna $< 1,3 \times 10^3/\text{míkról}$), getur verið rétt að gera hlé á CellCept meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófénólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með CellCept er hætt. Ekki á að breyta CellCept meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá CellCept skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með CellCept stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísar lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

CellCept hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar CellCept er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

CellCept er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófénólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestryamíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni CellCept í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa CellCept samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófénólat mofetíls í samsetningu með sirolímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með CellCept, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófenólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðslufni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðslufni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófenóláti í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðslufninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófenólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófenólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófenólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófenólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglykúróníðs mýcófenólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófenólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis CellCept. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígræðs líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu CellCept ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu CellCept án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar CellCept er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar CellCept er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestryramín, cíklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum CellCept.

Kólestryramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum CellCept.

Cíklósporín A

Mýcófénólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið CellCept og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af CellCept (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -glúkúrónídasu í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspeglar nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti CellCept ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu CellCept samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af CellCept.

Trímetóprím/súlfametoxazol

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazol, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða CellCept.

Ísavúkónazol

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og CellCept leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu CellCept með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénóláti til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf CellCept (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaáðlögun á CellCept. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá CellCept og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf CellCept og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklosporín, dró samhliða gjöf CellCept og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga CellCept skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

30% minnkun á C_{\max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA kom fram þegar CellCept var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa CellCept að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir CellCept með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með CellCept og takrólímus hafði samhliða takrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{\max} fyrir MPA, virka efnið í CellCept. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af CellCept (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar CellCept ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófenólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vítað er að skiljast út með nýrnáplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með CellCept er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófenólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjöfum og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófenólat hefur öflug vanskapani áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófenólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófenólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn göm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnlöksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.

- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- Lítil augu (microphthalmia);
- Meðfæddur gúll í æðflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- Skortur á myndun glæruhimmu í heila (septum pellucidum agenesis);
- Skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófénólat hefur eituráhrif á erfðafni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eituráhrifum á erfðafni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófénólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CellCept hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cellcept getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf CellCept ásamt cíklósporíní og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumkrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Punglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðrúvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmýndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Meltingarfæri			
Paninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Nýru og þvagfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Próttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu CellCept, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mykóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu CellCept (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknnum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. CellCept.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafeð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafeð, tengist mýcófenólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá CellCept (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með CellCept og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa CellCept. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknnum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá CellCept.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófenólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist CellCept hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðafnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun purína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófenólat mofetíli og mýcófenólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m² af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af CellCept tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafeð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá CellCept sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynningar um ofskömmun með mýcófenólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmun með mýcófenólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa CellCept eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: LO4AA06

Verkunarháttur

Mýcófenólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirkni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast mýcófenólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaigræðslu, tengist virkni CellCept til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófenólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófenólat mofetíl í æð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýcófenólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófenólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestryramíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúminíni í plasma.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenólgúkúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlgúkúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófénólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófénólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásog. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmins í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar CellCept er gefið samhliða cýklósporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/1,73m²) 28-75% herra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum herra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan

nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófenólat mofetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal AUC_{0-12 klst.} fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal AUC_{0-12 klst.} fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga CellCept skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

Börn

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m² af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu CellCept skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófenólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku CellCept (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif CellCept á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflnanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka CellCept hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunálíkönnum var mýcófenólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músum og *in vivo* mýsa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófenólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun núkleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknnum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahaull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan

klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vökvaskort sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (altæka útsetningu sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

CellCept hylki

forjelatíneruð maíssterkja
natríumcroskarmellósi
pólyvíðón (K-90)
magnésíum stearat

Hylkið sjálf

gelatína
indígókarmín (E132)
gult járnnoxíð (E172)
rautt járnnoxíð (E172)
títan tvíoxíð (E171)
svart járnnoxíð (E172)
kalíum hýdroxíð
flögulakk.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál þynnuspjöld

CellCept 250 mg hylki:

1 þakning inniheldur 100 hylki (í 10 hylkja þynnuspjöldum)

1 þakning inniheldur 300 hylki (í 10 hylkja þynnuspjöldum)

fjölþakning sem inniheldur 300 hylki (3 þakkar með 100 hylkjum)

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/001 CellCept	(100 hylki)
EU/1/96/005/003 CellCept	(300 hylki)
EU/1/96/005/007 CellCept	(300 (3x100) hylkja fjölpakkning)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1996
Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíl (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt eða beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er ætlað til nota samhliða cíklosporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð með CellCept á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

VARÚÐ: CELLCEPT I.V. LAUSN MÁ EKKI GEFA HRATT EÐA MEÐ BOLUS INNSPÝTINGU Í BLÁÆÐ.

Skammtar

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er lyfjaform sem gefa má í stað CellCept til inntöku (hylki, töflur og mixtúruduft, dreifa) og má gefa í allt að 14 daga. Upphafsskammt af CellCept 500 mg stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn á að gefa innan við 24 klst. eftir ígræðslu.

Nýrnaígræðslur

Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Lifrarígræðslur

Ráðlagður skammtur CellCept til innrennslis hjá lifrarþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Gefa skal CellCept í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á CellCept til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir eftir það. Ráðlagður skammtur af CellCept til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Öryggi og verkun CellCept til innrennslis hjá börnum hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar um lyfjahvörf CellCept til innrennslis eru fyrir hendi varðandi börn sem fengið hafa nýra. Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir um börn eftir lifrarígræðslur.

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýcófenólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófenólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af CellCept eða rjúfa meðferð. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfiagjöf

Eftir blöndun að styrkleika 6 mg/ml, verður að gefa CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn með hægu innrennslu í bláæð á 2 klst. í annaðhvort útlæga eða miðlæga bláæð (sjá kafla 6.6).

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófenólat mofetíls hjá rottum og kaninum, á að forðast beina snertingu CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn við húð eða slímhúðir. Komi slík snerting fyrir, skal þvo húðina rækilega með sápu og vatni; augu skal skola með venjulegu vatni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota CellCept handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíli, mýcófenólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn CellCept hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8). CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er ekki ætlað sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir polysorbati 80.
- Ekki má nota CellCept hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með CellCept hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið CellCept, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. CellCept, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrabólgu B eða lifrabólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem læknað skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttu hjá sjúklingum sem fá CellCept og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepani áhrifa mýcófénólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á CellCept varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á CellCept eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna $< 1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á CellCept meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófénólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með CellCept er hætt. Ekki á að breyta CellCept meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá CellCept skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með CellCept stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti

gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísa lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um influensubólusetningu.

Meltingarfæri

CellCept hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar CellCept er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

CellCept er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPR), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófenólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestryamíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni CellCept í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Búast má við einhverri lifrar-þarmahringrás eftir gjöf CellCept í æð. Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa CellCept samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófenólat mofetíls í samsetningu með sirolímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með CellCept, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófénólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðsluefni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðsluefni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófénólats í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófénólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófénólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófénólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófénólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenóglúkúróníðs mýcófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófénólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestryramín, cíklosporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum CellCept.

Kólestryramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum CellCept.

Cíklosporín A

Mýcófénólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklosporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið CellCept og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða

belatacept og svipaða skammta af CellCept (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti CellCept ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu CellCept samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af CellCept.

Trímétóprím/súlfametoxazól

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða CellCept.

Ísavúkónazól

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og CellCept leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígræðs líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu CellCept með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénóláti til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf CellCept (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnáplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaáðlögun á CellCept. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá CellCept og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf CellCept og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklósporín, dró samhliða gjöf CellCept og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga CellCept skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

30% minnkun á C_{max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA kom fram þegar CellCept var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa CellCept að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir CellCept með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með CellCept og takrólímus hafði samhliða takrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{max} fyrir MPA, virka efnið í CellCept. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af CellCept (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar CellCept ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýc ófenólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnaþíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með þíplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýc ófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með CellCept er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýc ófenólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi

orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirhættu um að hafa tafarlaust samband við lækningarnar ef þungun á sér stað.

Mýcófénólat hefur öflug vanskapani áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófénólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- Lítil augu (microphthalmia);
- Meðfæddur gúll í æðflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- Skortur á myndun glæruhinnu í heila (septum pellucidum agenesis);
- Skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturveirkerfi á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapani áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófénólat hefur eitúrahrif á erfðafni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítillaga meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eitúrahrifum á erfðafni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls er hætt. Upplýsa á

karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófenólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CellCept hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cellcept getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf CellCept ásamt cíklósporíní og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna- og lifrarígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)		
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumkrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla
Blóð og eitlar		
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring		
Blóðsýring	Algengar	Algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál		
Rugl	Algengar	Mjög algengar
Punglyndi	Algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar
Taugakerfi		
Sundl	Algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hjarta		
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla
Æðar		
Hábrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágbrýstingur	Algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar
Bandvefsmyndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar
Meltingarfæri		
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélinðabólga	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar
Munnbólga	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi		
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall		
Hækkað gildi alkálíks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar
Gallrauðaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla
Húð og undirhúð		
Bólur	Algengar	Algengar
Hárlos	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur		
Liðverkir	Algengar	Algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar
Nýru og þvagfæri		
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Aukaverkanir sem rekja mátti til innrennslis í útlæga bláæð voru bláæðabólga og segamyndun, sem hvor um sig sást hjá 4% sjúklinga sem fengu meðferð með CellCept 500 mg stofni fyrir innrennslisþykkn, lausn.

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu CellCept, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrnaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu CellCept (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. CellCept.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófénólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá CellCept (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með CellCept og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa CellCept. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknunum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá CellCept.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófénólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist CellCept hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófénólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófénólat mofetíli og mýcófénólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá CellCept sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófénólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa CellCept eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallskýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: LO4AA06

Verkunarháttur

Mýcófénólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirgni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Eftir gjöf í æð umbrotnar mýcófenólat mofetíl hratt og algjörlega í virka umbrotsefnið MPA. MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmíni í plasma. Upphafsefnið mýcófenólat mofetíl er almennt mælanlegt meðan á innrennsli í æð stendur; hins vegar er styrkurinn undir mælanlegum mörkum (0,4 míkróg/ml) eftir inntöku.

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestryamíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar-þarmahringrás sé að ræða.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófenólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafeð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófenólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml). Efni sem binda gallskýrur, svo sem kólestryamín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásög. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma sáut úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar Cellcept er gefið samhliða cýklósporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Jafngildi við skammta til inntöku

AUC gildi fyrir MPA eftir gjöf á Cellcept 1 g í æð tvisvar á dag hjá nýrnaþegum stuttu eftir ígræðslu voru sambærileg við gildi eftir Cellcept 1 g til inntöku tvisvar á dag. Hjá lifrarþegum voru AUC gildi fyrir MPA eftir gjöf á Cellcept 1 g í æð tvisvar á dag fylgt eftir með Cellcept 1,5 g til inntöku tvisvar á dag sambærileg við gildi hjá nýrnaþegum eftir gjöf á Cellcept 1 g tvisvar á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði $< 25 \text{ ml/mín}/1,73 \text{ m}^2$) 28-75% hærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófenólat mofetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga CellCept skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallsorpulifur á byrjunarstigi.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófenólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku CellCept (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif CellCept á bælandi áhrif getnaðarvarnartafnanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka CellCept hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönum var mýcófenólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músum og *in vivo* mýsa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófenólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahaull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vökvaskort sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (altæka útsetningu sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn:

Pólýsorbat 80
síttrónusýra
saltsýra
natríumklóríð.

6.2 Ósamrýmanleiki

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn lausnina á ekki að blanda við eða gefa í sama legg samtímis öðrum lyfjum í æð eða innrennslislausnum.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn: 3 ár.

Blönduð lausn og innrennslislausn: Ef innrennslislausnin er ekki útbúin rétt fyrir notkun, verður að hefja innrennslis innan 3 klst. frá blöndun og þynningu lyfsins.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn: Geymið við lægri hita en 30°C.

Blönduð lausn og innrennslislausn: Geymið við 15 – 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

20 ml tegund I glært glerhettuglas með gráum bútýl gúmmítappa og álinnsigli með smelltu plastloki. CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn er fáanlegt í pakkningum með 4 hettuglösnum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Innrennslislausn (6 mg/ml) útbúin

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur ekki bakteríueyðandi rotvarnarefni; því þarf að leysa lyfið upp og þynna það með smitgát.

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn þarf að útbúa í tveimur skrefum: fyrra skrefið er að leysa upp duftið með glúkósa 5% innrennslislausn og seinna skrefið er að þynna með glúkósa 5% innrennslislausn. Eftirfarandi er nákvæm lýsing á hvernig lausnin er útbúin:

Skref 1

- a. Tvö hettuglös af CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eru notuð til að útbúa hvern 1 g skammt. Innihald hvors glass er leyst upp með því að sprauta í það 14 ml af glúkósa 5% innrennslislausn.
- b. Hettuglasið er hrist varlega til að leysa upp lyfið og gefa ljósgula lausn.
- c. Lausnin er skoðuð með tilliti til agna og litabreytinga áður en hún er þynnt. Farga á hettuglasinu ef agnir eða litabreytingar sjást.

Skref 2

- a. Innihald hettuglasanna tveggja er þynnt frekar (um það bil 2 x 15 ml) í 140 ml af glúkósa innrennslislausn 5%. Endanlegur styrkur lausnarinnar er 6 mg/ml mýcófénólat mofetíl.
- b. Innrennslislausnin er skoðuð með tilliti til agna og litabreytinga. Farga á innrennslislausninni ef agnir eða litabreytingar sjást.

Ef innrennslislausnin er ekki útbúin rétt fyrir notkun, verður að hefja innrennslislausnina innan 3 klst. frá því að lyfið er leyst upp og þynnt. Geymið lausnir við 15 – 30°C.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1996
Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

1. HEITI LYFS

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli í 110 g af mixtúrudufti, dreifu. 5 ml af blandaðri mixtúru innihalda 1 g af mýcófénólat mofetíli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa er ætlað til nota samhliða cíklosporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

Skammtar

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð með 1 g/5 ml mixtúrudufti, dreifu innan 72 kukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur), þ.e. 5 ml af mixtúru tvisvar á dag.

Börn og unglingar 2 til 18 ára að aldri

Ráðlagður skammtur af mýcófénólat mofetíl 1 g/5 ml mixtúrudufti, dreifu er 600 mg/m² gefinn tvisvar á dag (að hámarki 2 g/10 ml mixtúru á dag). Þar sem sumar aukaverkanir koma oft fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir

Gefa skal CellCept í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á CellCept til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýcófénólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófénólát mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af CellCept eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta CellCept eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Athugið: Ef þörf er á, má gefa CellCept 1 g/5 ml mixtúruðuft, dreifu um nef með magaslöngu að lágmarksstærð 8 French (lágmark 1,7 mm að þvermáli innanvert).

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá rottum og kaninum skal forðast að anda duftinu að sér eða fá það eða blandaða dreifu á húð eða slímhúð. Komi það fyrir skal þvo rækilega með sápu og vatni; augu skal skola með venjulegu vatni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota CellCept handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíli, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn CellCept hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).
- Ekki má nota CellCept hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með CellCept hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur meðferðarræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið CellCept, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almenn er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. CellCept, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrabólgu B eða lifrabólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklunga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttu hjá sjúklingum sem fá CellCept og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepandi áhrifa mýcófénólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá

öndunarfærum þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á CellCept varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á CellCept eiga að fara í heildarblóðkornatöningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna $< 1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á CellCept meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófénólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með CellCept er hætt. Ekki á að breyta CellCept meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá CellCept skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með CellCept stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísar lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

CellCept hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar CellCept er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

CellCept er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófénólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestýramíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni CellCept í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa CellCept samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa inniheldur aspartam. Því skal gæta varúðar ef CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa er gefið sjúklingi með fenýlketónmigu (sjá kafla 6.1).

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófenólat mofetíls í samsetningu með sirólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Lyfið inniheldur sorbitól. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið inn.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með CellCept, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófenólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðsluefni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðsluefni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófenólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófenólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófenólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófenólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófénólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólgjúkúróníðs mýcófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófénólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis CellCept. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu CellCept ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu CellCept án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar CellCept er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar CellCept er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestýramín, cíklosporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum CellCept.

Kólestýramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestýramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum CellCept.

Cíklosporín A

Mýcófénólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklosporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið CellCept og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af CellCept (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -gljúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti CellCept ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacin og metronidazol

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu CellCept samhliða norfloxacín eða metronidazol. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazol voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af CellCept.

Trímetóprím/súlfametoxazol

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazol, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða CellCept.

Ísavúkónazol

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og CellCept leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu CellCept með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénóláti til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf CellCept (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnáplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á CellCept. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá CellCept og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf CellCept og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklosporín, dró samhliða gjöf CellCept og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga CellCept skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

30% minnkun á C_{\max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA kom fram þegar CellCept var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa CellCept að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir CellCept með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með CellCept og takrólímus hafði samhliða takrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{\max} fyrir MPA, virka efnið í CellCept. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af CellCept (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar CellCept ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófenólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnarpíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með CellCept er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófenólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófenólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófenólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- Lítil augu (microphthalmia);
- Meðfæddur gúll í æðflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- Skortur á myndun glæruhimmu í heila (septum pellucidum agenesis);
- Skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brióstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófenólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófenólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófenólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapani áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknunum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófenólat hefur eituráhrif á erfðaeftni í dýrarannsóknunum í þéttni sem er eingöngu lítillaga meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eituráhrifum á erfðaeftni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófenólat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófenólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan

klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CellCept hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cellcept getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf CellCept ásamt cýklósporíní og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumukrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmyndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Nýru og þvagfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Próttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu CellCept, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrabegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartapelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu CellCept (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. CellCept.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófenólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá CellCept (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með CellCept og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa CellCept. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknunum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá CellCept.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófenólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynt væri um sár í munn, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist CellCept hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólgueilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófénólat mofetíli og mýcófénólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m² af mýcófénólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af CellCept tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá CellCept sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófénólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa CellCept eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallskýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: LO4AA06

Verkunarháttur

Mýcófenólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcletíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirgri í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast mýcófenólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni CellCept til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófenólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófenólat mofetíl í æð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásog (AUC fyrir MPA) mýcófenólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófenólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestryamíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar-þarmahringrás sé að ræða.

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmíni í plasma.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófenólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafeð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófenólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryamín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásög. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar CellCept er gefið samhliða cíklopsporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasúnarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²) 28-75% herra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum herra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófénólat mofetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal AUC_{0-12 klst.} fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal AUC_{0-12 klst.} fyrir MPAG var 2-3 sinnum herra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga CellCept skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

Börn

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m² af mýcófénólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu CellCept skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófénólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku CellCept (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif CellCept á bælandi áhrif getnaðarvarnartöflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka CellCept hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalkönnum var mýcófenólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músnum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófenólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahaull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófenólat mofetíls hjá rottum, músnum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vökvaskort sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (altæka útsetningu sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófenólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa

sorbitól

vatnsfrí kísilkvoða

natríum cítrat

sojabauna lecítín

blandað ávaxtabragðefni

xantan kvoða

aspartam (E951)*

metýl parahýdroxýbensóat (E218)

vatnsfrí sítrónusýra

* inniheldur fenýlalanín sem jafngildir 2,78 mg/5 ml af mixtúru.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol mixtúrudufts, dreifu er 2 ár.

Geymsluþol blandaðrar mixtúru er 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Mixtúruduft, dreifa og blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvert glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli í 110 g af mixtúrudufti, dreifu. Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 175 ml, sem gefur 160 – 165 ml til notkunar. 5 ml af blandaðri mixtúru innihalda 1 g af mýcófénólat mofetíli.

Millistykki á glas og 2 skammtarar (sprautur) eru meðfylgjandi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ráðlagt er að CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa sé blandað af lyfjafræðingi áður en það er afhent sjúklingi. Ráðlagt er að nota einnota hanska meðan lyfið er blandað og yfirborð glassins/hettunnar og vinnuborðið hreinsað að lokinni blöndun.

Blöndun mixtúru

1. Slegið er létt á glasið nokkrum sinnum til að losa um duftið.
2. Mældir eru 94 ml af hreinsuðu vatni í mæliglasi.
3. Um það bil helmingnum af hreinsaða vatninu er hellt í glasið og hrist vel í lokaða glasinu í um 1 mínútu.
4. Því sem eftir er af vatninu er hellt í glasið og hrist vel í lokaða glasinu í um 1 mínútu.
5. Barna-öryggislokið er fjarlægt og millistykkinu þrýst niður í háls glassins.
6. Glasinu er lokað vandlega með barna-öryggislokinu. Þetta tryggir að millistykkið sitji rétt í glasinu og barna-öryggislokið sé rétt á.
7. Fyrningardagsetningin fyrir blandaða mixtúruna er skrifuð á glasamiðann. (Geymsluþol blandaðrar mixtúru er tveir mánuðir.)

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1996

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur (töflur).

Ljós fjólubláar, sporöskjulaga töflur, merktar „CellCept 500“ á annarri hliðinni og með heitinu „Roche“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CellCept er ætlað til nota samhliða cíklósporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

Skammtar

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglingar 2 til 18 ára að aldri

Ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíl er 600 mg/m² til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Töflum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð stærra en 1,5 m², í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oftast fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir

Gefa skal CellCept í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á CellCept til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýcófénólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófénólát mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af CellCept eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta CellCept eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirleggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólát mofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að mylja töflurnar.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota CellCept handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetlí, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn CellCept hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).
- Ekki má nota CellCept hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með CellCept hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið CellCept, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. CellCept, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrabólgu B eða lifrabólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreiddra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttu hjá sjúklingum sem fá CellCept og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepani áhrifa mýcófénólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlki (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar CellCept var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmýndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á CellCept varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á CellCept eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna $< 1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á CellCept meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófénólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með CellCept er hætt. Ekki á að breyta CellCept meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá CellCept skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með CellCept stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísar lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

CellCept hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar CellCept er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

CellCept er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófénólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sírólímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestyramíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni CellCept í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa CellCept samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófénólat mofetíls í samsetningu með sírólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með CellCept, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófenólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óaskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðslufni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðslufni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófenólats í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðslufninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófenólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófenólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófenólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófenólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenóglúkúróníðs mýcófenólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófenólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis CellCept. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígræðds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu CellCept ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem

fengu CellCept án prótónpumpuþemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar CellCept er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar CellCept er gefið samtímis prótónpumpuþemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestryramín, cíklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum CellCept.

Kólestryramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum CellCept.

Cíklósporín A

Mýcófénólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið CellCept og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af CellCept (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -glúkúrónídasas í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókinólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti CellCept ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu CellCept samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af CellCept.

Trímetóprím/súlfametoxazól

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða CellCept.

Ísavúkónazól

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og CellCept leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu CellCept með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófenóláti til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf CellCept (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á CellCept. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá CellCept og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf CellCept og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklosporín, dró samhliða gjöf CellCept og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga CellCept skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

30% minnkun á C_{max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA kom fram þegar CellCept var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa CellCept að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir CellCept með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með CellCept og takrólímus hafði samhliða takrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{max} fyrir MPA, virka efnið í CellCept. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af CellCept (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar CellCept ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóludefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóludefni. Mótefnasvörun við öðrum bóludefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófenólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnápíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófénólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en CellCept meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota CellCept á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með CellCept er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófénólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénólat hefur öflug vanskapani áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófénólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- Lítil augu (microphthalmia);
- Meðfæddur gúll í æðflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- Skortur á myndun glæruhimmu í heila (septum pellucidum agenesis);
- Skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota CellCept hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófénólat hefur eitúrahrif á erfðafni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eitúrahrifum á erfðafni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófénólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum öllu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eitúrahrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CellCept hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cellcept getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf CellCept ásamt cíklósporíní og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumkrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Punglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Hábrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágbrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmýndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Meltingarfæri			
Paninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélinðabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA)			
Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Nýru og þvagsfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu CellCept, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu CellCept (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. CellCept.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófenólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá CellCept (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með CellCept og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu CellCept (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa CellCept. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknnum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá CellCept.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófenólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjarrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist CellCept hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmyndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá CellCept ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun purína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófenólat mofetíli og mýcófenólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m² af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af CellCept tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá CellCept sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynningar um ofskömmtnun með mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtnunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtnun með mýcófénólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa CellCept eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: LO4AA06

Verkunarháttur

Mýcófénólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcletíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirkni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast mýcófenólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni CellCept til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófenólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófenólat mofetíl í æð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýcófenólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófenólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestryamíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmíni í plasma.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófenólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófenólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryamín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásög. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar CellCept er gefið samhliða cýklósporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði $< 25 \text{ ml/mín}/1,73\text{m}^2$) 28-75% hærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófénólat mofetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga CellCept skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallsorpulifur á byrjunarstigi.

Börn

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m^2 af mýcófénólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu CellCept skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófénólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku CellCept (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif CellCept á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka CellCept hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönnum var mýcófénólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músum og *in vivo* mýsa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófénólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kaninum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kaninum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahauhl) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við altæka útsetningu sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vökvaskort sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (altæka útsetningu sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

CellCept töflur
örkristallaður sellulósi
pólyvídón (K-90)
natríumcroskarmellósi
magnésíum stearat

Töfluhúð
hýdroxýprópýl metýlsellulósi
hýdroxýprópýl sellulósi
títan tvíoxíð (E171)
pólyetýlenglýkól 400
indígókarmín állitur (E132)
rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/ál þynnupakkningar

CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur: 1 pakkning inniheldur 50 töflur (í 10 stykkja þynnuspjöldum)
fjölpakkning sem inniheldur 150 töflur (3 pakkar með
50 töflum)

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/002 CellCept (50 töflur)

EU/1/96/005/004 CellCept (Fjölpakkning með 150 töflum (3 x 50))

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 1996

Dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 13. mars 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI/FRAMLEIÐENDUR SEM ER(U) ÁBYRGUR/ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

- CellCept 500 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn
- CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa:

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

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

- CellCept 250 mg hylki
- CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur:

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

• **Viðbótaráðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal ná samkomulagi við lyfjafirvöld viðkomandi ríkis um innihald og uppsetningu fræðsluefnis og spurningalista til að fylgja eftir þungunum, þ.m.t. kynningarefni, dreifingarleiðir og aðrir þættir fræðsluáætlunar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að tryggja að heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum sé kunnugt um vanskapandi og stökkbreytingavaldandi áhrif lyfsins, þörfina fyrir þungunarpróf áður en meðferð með CellCept hefst, þörfina fyrir getnaðarvarnir hjá bæði körlum og konum og hvað gera skal ef til þungunar kemur meðan á meðferð með CellCept stendur.

Í hverju aðildarríki þar sem CellCept er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti CellCept fái eftirtalið fræðsluefni:

- Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki
- Upplýsingar handa sjúklingum

Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki á að innihalda:

Samantekt á eiginleikum lyfs
Leiðbeiningar handa heilbrigðisstarfsfólki

Upplýsingar handa sjúklingum eiga að innihalda:

Fylgiseðil
Leiðbeiningar handa sjúklingum

Fræðsluefnið skal innihalda eftirtalin lyklatríði:

Útbúa á mismunandi efni fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga. Fyrir sjúklinga á að aðskilja á viðeigandi hátt texta sem ætlaður er körlum og texta sem ætlaður er konum. Leiðbeiningarnar eiga að taka til eftirtalinnna efnisþátta:

- Í inngangi hvers leiðbeiningabæklings á að upplýsa lesandann um að tilgangurinn sé að skýra frá því að forðast verði að fóstur verði útsett fyrir lyfinu og hvernig eigi að lágmarka hættu á fæðingargöllum og fósturláti sem tengist mýcófénólat mofetíli. Útskýra á að þó bæklingurinn sé mjög mikilvægur innihaldi hann ekki tæmandi upplýsingar um mýcófénólat mofetíl og að einnig þurfi að lesa vandlega samantekt á eiginleikum lyfs (heilbrigðisstarfsmenn) og fylgiseðil sem fylgir með lyfinu (sjúklingar).
- Bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá mönnum. Í þessum kafla eru mikilvægar bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófénólat mofetíls. Þar er greint ítarlega frá eðli og umfangi áhættunnar, í samræmi við upplýsingarnar í samantekt á eiginleikum lyfs. Upplýsingarnar í þessum kafla munu auðvelda réttan skilning á hættunni og útskýra rökin fyrir þeim ráðstöfunum sem gera þarf til að forðast þungun. Í leiðbeiningunum á einnig að taka fram að sjúklingar megi ekki gefa öðrum lyfið.
- Ráð handa sjúklingum: Í þessum kafla á að leggja áherslu á ítarlegar, fræðandi og samfelldar samræður sjúklinga við heilbrigðisstarfsmenn um hættu sem stafar af mýcófénólat mofetíli á meðgöngu og viðeigandi aðgerðir til að draga úr henni, þ.m.t. önnur meðferðarúrræði ef við á. Leggja á áherslu á nauðsyn þess að stýra því hvort og hvenær þungun verður.
- Nauðsyn þess að forðast að fóstur verði útsett fyrir lyfinu: Þörf fyrir getnaðarvarnir hjá sjúklingum á barneignaraldri fyrir meðferð með mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Útskýra á þörf fyrir getnaðarvarnir hjá karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf (þ.m.t. þeim sem hafa gengist undir sáðrásarrof) og konum á barneignaraldri. Leggja á ríka áherslu á þörf fyrir getnaðarvarnir fyrir meðferð með mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur, þ.m.t. nákvæmlega hve lengi þarf að halda notkun getnaðarvarna áfram eftir að meðferð er hætt.

Auk þess á í texta fyrir konur að útskýra kröfur um þungunarpróf áður en meðferð með mýcófénólat mofetíli hefst og meðan á henni stendur, þ.m.t. ráðleggingar um tvö neikvæð þungunarpróf áður en meðferð hefst og mikilvægi þess að þau séu rétt tímasett. Einnig á að útskýra nauðsyn þess að halda áfram að gera þungunarpróf meðan á meðferðinni stendur.

- Ráðleggingar um að sjúklingar eigi ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að meðferð með mýcófénólat mofetíli er hætt. Ennfremur að karlar eigi ekki að gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 90 daga eftir að meðferð með mýcófénólat mofetíli er hætt.
- Ráðleggingar um viðbrögð ef þungun verður eða grunur leikur á að þungun hafi orðið meðan á meðferð með mýcófénólat mofetíli stendur eða skömmu eftir að henni er hætt. Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi ekki að hætta að taka mýcófénólat mofetíl heldur hafa tafarlaust samband við lækni sinn. Útskýra á að rétt viðbrögð, sem byggjast á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu, verði ákveðin í hverju tilviki eftir samræður sjúklings og læknis.

Auk þess á að útbúa, í samráði við lyfjafirvöld viðkomandi ríkis, spurningalista til að fylgja eftir þungunum, sem tekur til ítarlegra upplýsinga um útsetningu fyrir lyfinu á meðgöngu, þ.m.t. tímasetningar og skammta, meðferðarlengd fyrir og eftir þungun, lyf sem tekin eru samtímis, þekktu hættu á vansköpunum og ítarlegra upplýsinga um meðfæddar vanskapanir.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CellCept 250 mg hörð hylki
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófénólat mofetíli.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hörð hylki
300 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með hylkin
Hylkin má hvorki opna né mylja né má anda duftinu í hylkjunum að sér eða láta það komast í
snertingu við húð

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/001 100 hörð hylki
EU/1/96/005/003 300 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

CellCept 250 mg hörð hylki
mýcófenólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófenólat mofetíli.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 300 hörð hylki (3 pakkar með 100 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með hylkin
Hylkin má hvorki opna né mylja né má anda duftinu í hylkjunum að sér eða láta það komast í
snertingu við húð

8. FYRNINGARDAGSEINING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/96/005/007

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

CellCept 250 mg hörð hylki
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófénólat mofetíli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 hörð hylki. Hluti fjölpakkingar, ekki má selja pakkana hvern í sínu lagi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með hylkin
Hylkin má hvorki opna né mylja né má anda duftinu í hylkjunum að sér eða láta það komast í snertingu við húð

8. FYRNINGARDAGSEINING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

CellCept 250 mg hylki
mýcófénólat mofetíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSEINING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI UMBÚÐIR**

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
mýcófenólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíli (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig pólýsorbat 80, sítrónusýru, saltsýru og natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
4 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Einungis til innrennslis í bláæð
Blandið og þynnið fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Forðist snertingu innrennslislausnarinnar við húð

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Geymsluþol eftir blöndun: 3 klukkustundir

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEI(ÐIR)

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
mýcófénólat mofetíl
Einungis til innrennslis í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSEINING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÓLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli í 110 g af mixtúrudufti, dreifu.
5 ml af dreifu innihalda 1 g af mýcófénólat mofetíli eftir blöndun.
Rúmmál til notkunar af blandaðri mixtúru er 160 – 165 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig aspartam (E951) og metýl parahýdroxýbensóat (E218).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa

1 glas, 1 millistykki á glas og 2 skammtarar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku eftir blöndun

Hristið glasið vel fyrir notkun

Ráðlagt er að dreifan sé blönduð af lyfjafraeðingi áður en er afhent sjúklingi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má anda að sér duftinu fyrir blöndun eða láta það komast í snertingu við húð
Forðast á snertingu húðar við blandaða dreifuna

8. FYRNINGARDAGSEINING

Fyrnist

Geymsluþol eftir blöndun: 2 mánuðir

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMLISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

cellcept 1 g/5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

CellCept 1 g/5 ml mixtúruft, dreifa
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hvert glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli í 110 g af mixtúrufti, dreifu
5 ml af dreifu innihalda 1 g af mýcófénólat mofetíli eftir blöndun.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig aspartam (E951) og metýl parahýdroxýbensóat (E218).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruft, dreifa

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÓF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku eftir blöndun

Hristið glasið vel fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má anda að sér duftinu fyrir blöndun eða láta það komast í snertingu við húð
Forðast á snertingu húðar við blandaða dreifuna

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir blöndun: 2 mánuðir

Notið fyrir

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/96/005/006

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíli.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku
Töflurnar má ekki mylja

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með töflurnar

8. FYRNINGARDAGSEINING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/96/005/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur
mýcófenólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíli.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 150 filmuhúðaðar töflur (3 þakkar með 50 töflum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku
Töflurnar má ekki mylja

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með töflurnar

8. FYRNINGARDAGSEINING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/96/005/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

CellCept 500 mg filmuhúðaðar töflur
mýcófenólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

50 filmuhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar, ekki má selja pakkana hvern í sínu lagi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku
Töflurnar má ekki mylja

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með töflurnar

8. FYRNINGARDAGSEINING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/005/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

cellcept 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

CellCept 500 mg töflur
mýcófénólat mofetíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSEINING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CellCept 250 mg hörð hylki mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka CellCept
3. Hvernig taka á CellCept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CellCept
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað

CellCept inniheldur mýcófenólat mofetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

CellCept er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra, hjarta eða lifur.

CellCept ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum.

2. Áður en byrjað er að taka CellCept

AÐVÖRUN

Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækinn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki má taka CellCept

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“)
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur CellCept.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð CellCept.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin.

Áhrif sólarljóss

CellCept dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hættu á húðkrabbameini. Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 2 ára lyfið, þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða CellCept

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, svo sem jurtaf. Þetta er vegna þess að CellCept getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni CellCept.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú byrjar að taka CellCept, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf - gefin eftir líffæraígræðslu
- kólestryamín - notað til meðferðar á háu kólesteróli
- rífampicín - sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla
- sýrubindandi lyf eða prótónpumpuhemlar - notuð við sýruvandamálum í maga, svo sem meltingartruflunum
- fosfatbindandi lyf - notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins
- sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum
- ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum
- telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi.

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú tekur CellCept, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni er hætt.

Notkun CellCept með mat eða drykk

Fæða og vökvi hefur engin áhrif á meðferð með CellCept.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá CellCept

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun CellCept stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka CellCept
- Allan tímann meðan á meðferð með CellCept stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka CellCept.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá CellCept

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýc ófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá CellCept.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýc ófenólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka CellCept þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýc ófenólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27 %) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélanda (göngin frá munnni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka CellCept ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítil hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

CellCept hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

CellCept inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á CellCept

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 3 sólarhringa frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 8 hylki (2 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 4 hylki á morgnana og 4 hylki á kvöldin.

Börn (2-18 ára)

- Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.
- Lækinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 12 hylki (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 6 hylki á morgnana og 6 hylki á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn af CellCept til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf.
- Dagskammtur er 12 hylki (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 6 hylki á morgnana og 6 hylki á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Taka lyfsins

Gleypa skal hylkin í heilu lagi með glasi af vatni.

- Ekki á að brjóta eða mylja hylkin
- Ekki á að taka hylki sem hafa opnast eða klofnað.

Forðist að láta duft sem hefur lekið úr skemmdum hylkjum berast í augu eða munn.

- Ef það gerist skal hreinsa vandlega með miklu, fersku kranavatni.

Forðist að láta duft sem hefur lekið úr skemmdum hylkjum berast á húð.

- Ef það gerist skal þvo húðina vandlega með vatni og sápu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af CellCept skaltu ræða tafarlaust við lækni eða fara á bráðamóttöku. Þetta á einnig að gera ef einhver annar tekur lyfið óvart. Hafið lyfjapakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka CellCept

Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því. Haltu síðan áfram að taka það á venjulegum tíma. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymist.

Ef hætt er að taka CellCept

Ekki hætta að taka CellCept nema lækinn hafi fyrirskipað það. Ef meðferð er hætt geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur CellCept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Læknirinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Börn gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá sumar aukaverkanir. Meðal þeirra eru niðurgangur, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum.

Barátta gegn sýkingum

CellCept dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri. Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munn, maga og þörmum, lungum og þvágfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitilvef og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá CellCept.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytutilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjosti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, inflúensueinkenni og þroti.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðk villar svo sem:

- bólur, áblástur, ristill, húðvöxtur, hárlos, útbrot og kláði.

Þvagfærak villar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munni svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munni
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lystarleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svimi, svefnhöfgi, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði, depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, hraðari hjartsláttur, æðavíkkun.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmyndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsykur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CellCept

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CellCept inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófénólat mofetíli.
- Önnur innihaldsefni eru:
- CellCept hylki: forgelatíneruð maíssterkja, natríumcroskarmellósi, pólyvídón (K-90), magnesíum stearat.
- Hylkið sjálft: gelatín, indígókarmín (E132), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), títan tvíoxíð (E171), svart járnoxíð (E172), kalíum hýdroxíð, flögulakk.

Lýsing á útliti CellCept og pakkingastærðir

- CellCept hylki eru ílöng með annan endann bláan og hinn endann brúnan. Á þau er prentað „CellCept 250” með svörtu á lok hylkisins og „Roche” á hylkið sjálft.
- Hylkin eru fáanleg í öskjum sem innihalda 100 eða 300 hylki (í 10 stk. þynnupakkingum) eða í fjölpakkingum sem innihalda 300 hylki (3 pakkar með 100 hylkjum). Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CellCept
3. Hvernig nota á CellCept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CellCept
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Blöndun lyfsins

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað

CellCept inniheldur mýcófenólat mofetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

CellCept er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra eða lifur.

CellCept ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum.

2. Áður en byrjað er að taka CellCept

AÐVÖRUN

Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðgangi og brjóstgjöf“.

Ekki á að gefa þér CellCept:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðgangi, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“)
- ef þú ert með barn á brjósti.

Ekki á að gefa þér lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð CellCept.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en meðferð með CellCept er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð CellCept.
- ef þú ert með arfgengan ensímiskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en meðferð með CellCept er hafin.

Áhrif sólarljóss

CellCept dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hættu á húðkrabbameini. Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum lyfið, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við innrennsli þess hjá börnum.

Notkun annarra lyfja samhliða CellCept:

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, svo sem jurtaf. Þetta er vegna þess að CellCept getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni CellCept.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þú byrjar að fá CellCept, ef þú tekur einhver eftirtalinn lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf - gefin eftir líffæraígræðslu
- kólestryamín - notað til meðferðar á háu kólesteróli
- rífampicín - sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla
- fosfatbindandi lyf - notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins
- sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum
- ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum
- telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi.

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú færð CellCept, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni er hætt.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá CellCept

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun CellCept stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka CellCept
- Allan tímann meðan á meðferð með CellCept stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka CellCept.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá CellCept

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýc ófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá CellCept.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýc ófenólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka CellCept þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýc ófenólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27 %) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka CellCept ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

CellCept hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

CellCept inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CellCept

CellCept er yfirleitt gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi. Lyfið er gefið sem hægt innrennsli í bláæð.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir:

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 24 klukkustunda frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 2 g af lyfinu gefið í tveimur skömmtum
- Gefið er 1 g að morgni og 1 g að kvöldi

Lifrarígræðsla

Fullorðnir:

- Fyrsti skammturinn er gefinn eins fljótt og hægt er eftir ígræðslu
- Haldið verður áfram að gefa lyfið í a.m.k. 4 daga
- Dagskammtur er 2 g af lyfinu gefið í tveimur skömmtum
- Gefið er 1 g að morgni og 1 g að kvöldi.
- Um leið og þú getur kyngt munt þú fá lyfið til inntöku.

Blöndun lyfsins

Lyfið er á duftformi. Blanda þarf það með glúkósalausn fyrir notkun. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu blanda lyfið og gefa þér það. Þau munu fylgja leiðbeiningunum í kafla 7, Blöndun lyfsins.

Ef þér er gefið meira CellCept en til stóð

Ef þú heldur að þú hafir fengið of mikið lyf skaltu ræða strax við lækninn eða hjúkrunarfræðing.

Ef gleymist að nota CellCept

Ef skammtur af CellCept gleymist, skal gefa skammtinn eins fljótt og hægt er. Síðan á að halda áfram að gefa lyfið á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota CellCept

Ekki skal hætta að nota lyfið nema læknirinn hafi fyrirskipað það. Þegar meðferð er hætt, geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur CellCept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni eða hjúkrunarfræðing ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Læknirinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Barátta gegn sýkingum

CellCept dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri. Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitilvef og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá CellCept.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytutilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjósti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, influensueinkenni og þroti.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðkvillar svo sem:

- bólur, áblástur, húðvöxtur, ristill, hárlos, útbrot og kláði.

Þvagfærakvillar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munni svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munni
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lysterleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svefnhöfði, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði eða depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, blóðtappar, hraðari hjartsláttur
- sársauki, roði og bólga æða á stungustað.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmýndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsykur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CellCept

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglösunum á eftir Fyrnist.
- Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn: Geymið við lægri hita en 30°C.
- Blönduð lausn og þynnt lausn: Geymið við 15 – 30°C.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CellCept inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
- Hvert hettuglas inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíli.
- Önnur innihaldsefni eru: Pólýsorbit 80, sítrónusýra, saltsýra, natríumklóríð.

Lýsing á útliti CellCept og pakkingastærðir

- CellCept er hvítt eða beinhvítt duft í 20 ml glærum hettuglösum úr gleri af tegund I með gráum bútýl gúmmítappa og álinnsigli með smelltu plastloki.
- Blönduð lausn er gulleit.
- Lyfið er fáanlegt í pakkingum með 4 hettuglösum.

7. Blöndun lyfsins

Aðferð við gjöf og íkomuleið

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur ekki bakteríueyðandi rotvarnarefni; því þarf að leysa lyfið upp og þynna það með smitgát.

Innihald CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn hettuglasa er hvort um sig leyst upp með 14 ml af glúkósa 5% innrennslislausn. Þörf er á frekari þynningu með glúkósa 5% innrennslislausn að endanlegum styrk 6 mg/ml. Þetta þýðir að til að útbúa 1 g skammt af mýcófénólat mofetíli þarf að þynna innihald hettuglasanna tveggja (um það bil 2 x 15 ml) enn frekar í 140 ml af glúkósa 5% innrennslislausn. Ef innrennslislausnin er ekki útbúin rétt fyrir notkun, verður að hefja innrennsli innan 3 klst. frá því að lyfið er leyst upp og þynnt.

Forðastu að fá blandað lyf í augu.

- Ef það gerist á að skola augun með hreinu vatni.

Forðastu að fá blandað lyf á húð.

- Ef það gerist á að þvo húðina vandlega með vatni og sápu.

CellCept 500 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn á að gefa sem innrennslis í bláæð.
Innrennslishraðanum á að stjórna þannig að gjöfin jafnist yfir 2 klst. tímabil.

CellCept i.v. lausn á aldrei að gefa hratt eða með bolus innspýtingu í bláæð.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CellCept 1 g/5 ml mixtúruduft, dreifa mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka CellCept
3. Hvernig taka á CellCept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CellCept
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Blöndun lyfsins

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað

CellCept inniheldur mýcófenólat mofetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

CellCept er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra, hjarta eða lifur.

CellCept ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum.

2. Áður en byrjað er að taka CellCept

AÐVÖRUN

Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki má taka CellCept

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“)
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu rádfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur CellCept.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú ert með sjaldgæfan, arfgengan efnaskiptasjúkdóm sem nefnist fenýlketónúria.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð CellCept.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin.

Áhrif sólarljóss

CellCept dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hættu á húðkrabbameini. Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 2 ára lyfið, þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða CellCept

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, svo sem jurtaf. Þetta er vegna þess að CellCept getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni CellCept.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú byrjar að taka CellCept, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf - gefin eftir líffæraágræðslu
- kólestryamín - notað til meðferðar á háu kólesteróli
- rífampicín - sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla
- sýrubindandi lyf eða prótónpumpuhemlar - notuð við sýruvandamálum í maga, svo sem meltingartruflunum
- fosfatbindandi lyf - notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins
- sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum
- ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum
- telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi.

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú tekur CellCept, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni er hætt.

Notkun CellCept með mat eða drykk

Fæða og vökvi hefur engin áhrif á meðferð með CellCept.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá CellCept

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun CellCept stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka CellCept
- Allan tímann meðan á meðferð með CellCept stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka CellCept.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá CellCept

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá CellCept.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófenólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka CellCept þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófenólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27 %) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munnni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka CellCept ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítil hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

CellCept hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

Mikilvægar upplýsingar um sum af innihaldsefnum CellCept

- CellCept inniheldur aspartam. Ef þú ert með sjaldgæfan, arfgengan efnaskiptasjúkdóm sem nefnist fenýlketónúria skaltu hafa samband við lækinn áður en byrjað er að taka lyfið.
- CellCept inniheldur einnig sorbitól (tegund sykurs). Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki eða getir ekki melt einhverjar tegundir sykurs skaltu hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

CellCept inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á CellCept

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 3 sólarhringa frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 10 ml af mixtúru (2 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 5 ml af mixtúru á morgnana og 5 ml á kvöldin.

Börn (2-18 ára)

- Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.
- Lækinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 15 ml af mixtúru (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 7,5 ml af mixtúru á morgnana og 7,5 ml á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn af CellCept til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf.
- Dagskammtur er 15 ml af mixtúru (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 7,5 ml af mixtúru á morgnana og 7,5 ml á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Blöndun lyfsins

Lyfið er í duftformi. Fyrir notkun þarf að blanda það með hreinsuðu vatni. Lyfjafræðingur mun yfirleitt blanda lyfið fyrir þig. Sjá kafla 7, Blöndun lyfsins, ef þú þarft að gera það sjálf/sjálfur.

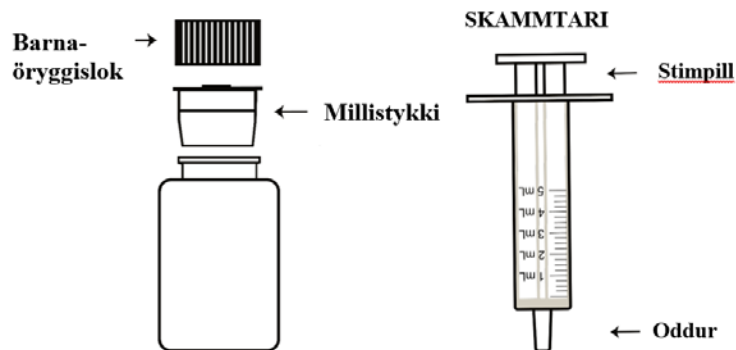
Taka lyfsins

Nota þarf skammtarann og millistykkið sem fylgja lyfinu til að mæla skammtinn.

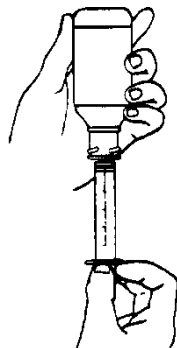
Forðastu að anda duftinu að þér. Forðastu einnig að fá það á húð eða í munn eða nef.

Forðastu að fá blandað lyf í augu.

- Ef það gerist á að skola augun með hreinu vatni.
Forðastu að fá blandað lyf á húð.
- Ef það gerist á að þvo húðina vandlega með vatni og sápu.



1. Fyrir hverja notkun skal hrísta lokaða glasið vandlega í u.þ.b. 5 sek.
2. Fjarlægjið barna-öryggislokið.
3. Ýtið stimplinum alveg niður að oddi skammtarans.
4. Ýtið oddinum vel ofan í op millistykkisins.
5. Snúið allri einingunni á hvolf (glasi og skammtara – sjá mynd að neðan).



6. Dragðið stimpilinn hægt út.
Dragðið þar til það magn af lyfi sem nota á er komið upp í skammtarann.

7. Snúðið allri einingunni aftur við þannig að hún snúi rétt. Haldið um skammtarann og fjarlægjið hann varlega úr millistykkinu. Millistykkið á að verða eftir á glasinu. Stingið skammtaranum beint upp í munninn og kyngið lyfinu. **Ekki** á að blanda neinum vökva í lyfið áður en því er kyngt. Lokið glasinu með barna öryggislokkinu eftir hverja notkun.
8. Strax eftir gjöf skal taka skammtarann í sundur, skola hann undir rennandi vatni. Látið hann þorna fyrir næstu notkun.

Ekki má sjóða skammtarann. Ekki á að nota sprittklúta til að hreinsa skammtarann. **Ekki** á að nota klút eða þurrkur til að þurrka skammtarann.

Hafið samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef báðir skammtararnir glatast eða skemmast, til að fá ráð um hvernig eigi að halda áfram að taka lyfið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af CellCept skaltu ræða tafarlaust við lækni eða fara á bráðamóttöku. Þetta á einnig að gera ef einhver annar tekur lyfið óvart. Hafið lyfjapakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka CellCept

Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því. Haltu síðan áfram að taka það á venjulegum tíma. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymist.

Ef hætt er að taka CellCept

Ekki hætta að taka CellCept nema lækinn hafi fyrirskipað það. Ef meðferð er hætt geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur CellCept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Læknirinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Börn gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá sumar aukaverkanir. Meðal þeirra eru niðurgangur, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum.

Barátta gegn sýkingum

CellCept dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri. Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitilvef og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá CellCept.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytutilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjósti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, inflúensueinkenni og þroti.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðkvillar svo sem:

- bólur, áblástur, ristill, húðvöxtur, hárlós, útbrot og kláði.

Þvagsfærakvillar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munni svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munni
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lysterleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svimi, svefnhöfgi, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði, depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, hraðari hjartsláttur, æðavíkkun.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmýndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsykur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CellCept

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasamiða á eftir Fyrnist.

- Geymsluþol blandaðrar mixtúru er 2 mánuðir. Ekki má nota mixtúruna eftir fyrningardagsetninguna.
- Mixtúruduft, dreifa: Geymið við lægri hita en 30°C.
- Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CellCept inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
Hvert glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli.
- Önnur innihaldsefni eru sorbitól, vatnsfrí kísilkvoða, natríum cítrat, sojabaua lecitín, blandað ávaxtabragðefni, xantan kvoða, aspartam* (E951), metýl parahýdroxýbensóat (E218), vatnsfrí sítrónusýra. Lesið einnig „Mikilvægar upplýsingar um sum af innihaldsefnum CellCept“ í kafla 2.
- * inniheldur fenýlalanín sem jafngildir 2,78 mg/5 ml af mixtúru.

Lýsing á útliti CellCept og pakkingastærðir

- Hver glas inniheldur 35 g af mýcófénólat mofetíli í 110 g af mixtúrudufti, dreifu. Blandið með 94 ml af hreinsuðu vatni. Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 175 ml, sem gefur 160 – 165 ml til notkunar. 5 ml af blandaðri lausn innihalda 1 g af mýcófénólat mofetíli.
- Millistykki á glasið og 2 skammtarar (sprautur) eru meðfylgjandi.

7. Blöndun lyfsins

Lyfjafraeðingur mun yfirleitt blanda lyfið fyrir þig. Fylgdu eftirfarandi leiðbeiningum ef þú þarft að gera það sjálf/sjálfur.

Forðastu að anda duftinu að þér. Forðastu einnig að fá það á húð eða í munn eða nef.

Forðastu að fá blandað lyf í augu.

- Ef það gerist á að skola augun með hreinu vatni.

Forðastu að fá blandað lyf á húð.

- Ef það gerist á að þvo húðina vandlega með vatni og sápu.

1. Slegið er létt á lokað glasið nokkrum sinnum til að losa um duftið.
2. Mældir eru 94 ml af hreinsuðu vatni í mæliglasi.
3. Um það bil helmingnum af hreinsaða vatninu er hellt í glasið.
 - Hristið lokað glasið vel í um 1 mínútu.
4. Því sem eftir er af vatninu er hellt í glasið.
 - Hristið lokað glasið aftur vel í um 1 mínútu.
5. Barna-öryggislokið er fjarlægt og millistykkinu þrýst niður í háls glassins.
6. Glasiu er lokað vandlega með barna-öryggislokinu.
 - Þetta tryggir að millistykkið sitji rétt í glasiu og barna-öryggislokið sé rétt á.
7. Fyrningardagsetningin fyrir blandaða mixtúruna er skrifuð á glasamiðann.
 - Geymsluþol blandaðrar mixtúru er 2 mánuðir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CellCept 500 mg filmhúðaðar töflur mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka CellCept
3. Hvernig taka á CellCept
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CellCept
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CellCept og við hverju það er notað

CellCept inniheldur mýcófenólat mofetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

CellCept er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra, hjarta eða lifur.

CellCept ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum.

2. Áður en byrjað er að taka CellCept

AÐVÖRUN

Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki má taka CellCept

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“)
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur CellCept.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð CellCept.
- ef þú ert með arfgengan ensímiskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn áður en meðferð með CellCept er hafin.

Áhrif sólarljóss

CellCept dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hættu á húðkrabbameini. Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólarvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 2 ára lyfið, þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða CellCept

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, svo sem jurtaf. Þetta er vegna þess að CellCept getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni CellCept.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú byrjar að taka CellCept, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf - gefin eftir líffæraígræðslu
- kólestryamín - notað til meðferðar á háu kólesteróli
- rífampicín - sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla
- sýrubindandi lyf eða prótónpumpuhemlar - notuð við sýruvandamálum í maga, svo sem meltingartruflunum
- fosfatbindandi lyf - notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins
- sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum
- ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum
- telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi.

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú tekur CellCept, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með CellCept stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni er hætt.

Notkun CellCept með mat eða drykk

Fæða og vökví hefur engin áhrif á meðferð með CellCept.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá CellCept

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun CellCept stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka CellCept
- Allan tímann meðan á meðferð með CellCept stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka CellCept.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá CellCept

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá CellCept.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófenólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka CellCept þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófenólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27%) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munnni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka CellCept ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítil hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

CellCept hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

CellCept inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á CellCept

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 3 sólarhringa frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 4 töflur (2 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 2 töflur á morgnana og 2 töflur á kvöldin.

Börn (2-18 ára):

- Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.
- Lækinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 6 töflur (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn af CellCept til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf.
- Dagskammtur er 6 töflur (3 g af lyfinu) tekinn í tvennu lagi.
- Takið 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun CellCept hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Taka lyfsins

- Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Ekki á að brjóta eða mylja töflurnar

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af CellCept skaltu ræða tafarlaust við lækni eða fara á bráðamóttöku. Þetta á einnig að gera ef einhver annar tekur lyfið óvart. Hafið lyfjapakkinguna meðferðis.

Ef gleymist að taka CellCept

Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því. Haltu síðan áfram að taka það á venjulegum tíma. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymist.

Ef hætt er að taka CellCept

Ekki hætta að taka CellCept nema lækningin hafi fyrirskipað það. Ef meðferð er hætt geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur CellCept valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Læknirinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Börn gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá sumar aukaverkanir. Meðal þeirra eru niðurgangur, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum.

Barátta gegn sýkingum

CellCept dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri.

Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munni, maga og þörmum, lungum og þvagfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitilvef og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá CellCept.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytutilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjósti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, influensueinkenni og þroti.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðk villar svo sem:

- bólur, áblástur, ristill, húðvöxtur, hárlós, útbrot og kláði.

Þvagfærakvillar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munn svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munn
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lystarleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svimi, svefnhöfgi, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði, depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, hraðari hjartsláttur, æðavíkkun.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmyndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsýkur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CellCept

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CellCept filmuhúðaðar töflur innihalda

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíli.
- Önnur innihaldsefni eru:
- CellCept töflur: Örkristallaður sellulósi, pólyvídón (K-90), natríumcroscarmellósi, magnesíum stearat.
- Töfluhúð: Hýdroxýprópýl metýlsellulósi, hýdroxýprópýl sellulósi, títan tvíoxíð (E171), pólyetýlenglýkól 400, indígókarmín állitur (E132), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti CellCept og pakkingastærðir

- CellCept töflur eru ljósfjólubláar og hylkislaga. Í þær er grafið „CellCept 500” á annarri hliðinni og „Roche” á hinn.
- Töflurnar eru fáanlegar í pakkingum sem innihalda 50 töflur (í 10 stk. þynnupakkingum) og fjölpakkingum sem innihalda 150 töflur (3 pakkar með 50 töflum). Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir mýcófenólat mofetíl og mýcófenólsýru eru vísindalegar ályktanir PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna í birtum vísindagreinum um útskilnað mýcófenólsýru í brjóstamjólk telur PRAC að útskilnaður mýcófenólsýru í brjóstamjólk sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda mýcófenólat mofetíl eða mýcófenólsýru til samræmis við þetta.

Eftir lestur ráðlegginga PRAC er CHMP sammála heildarályktunum PRAC og ástæðum fyrir ráðleggingunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir mýcófenólat mofetíl og mýcófenólsýru telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur mýcófenólat mofetíl eða mýcófenólsýru, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.