

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CellCept 250 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolky)

Podlouhlé, modro-hnědé tobolky s černou značkou "CellCept 250" na čepičce tobolky a "Roche" na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CellCept je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů, kteří dostali allogenní ledvinový, srdeční nebo jaterní transplantát.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

#### Dávkování

#### Použití u ledvinového transplantátu

##### *Dospělí*

Léčbu je třeba zahájit během 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledviny je 1 g podávaný dvakrát denně (denní dávka 2 g).

##### *Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let*

Doporučená dávka mofetil-mykofenolátu je  $600 \text{ mg/m}^2$ , podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Tobolky mají být předepisovány pouze pacientům, jejichž povrch těla je minimálně  $1,25 \text{ m}^2$ . Pacientům s povrchem těla od  $1,25$  do  $1,5 \text{ m}^2$  mohou být tobolky mofetil-mykofenolátu předepsány v dávce 750 mg dvakrát denně (denní dávka 1,5 g). Pacientům s povrchem těla větším než  $1,5 \text{ m}^2$  mohou být předepsány tobolky mofetil-mykofenolátu v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Vzhledem k tomu, že v této věkové skupině (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušování léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

##### *Pediatrická populace < 2 roky*

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení výše dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

### Použití u srdečních transplantátů

#### *Dospělí*

Léčbu je třeba zahájit 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

### Použití u jaterních transplantátů

#### *Dospělí*

První 4 dny po transplantaci jater se podává CellCept intravenózně (i.v.), perorální léčba přípravkem CellCept má být zahájena co nejdříve, jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g podávaných dvakrát denně (tj. 3 g denně).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

### Použití u zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Doporučená dávka 1 g podávaný dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkým chronickým postižením ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po uplynutí akutního post-transplantačního období nemají překročit dávku 1 g podávanou dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba také pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým postižením ledvin.

#### *Závažná porucha jaterních funkcí*

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým onemocněním jaterního parenchymu.

#### *Léčba v průběhu rejekce transplantátu*

Kyselina mykofenolová MPA je aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA; redukce dávky nebo přerušení podávání přípravku CellCept není nutné.

Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

#### *Pediatrická populace*

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

## Způsob podání

### Perorální podání

*Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku*

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, nemají se tobolky otvírat nebo drtit, aby se zabránilo vdechování a přímému kontaktu prášku v tobolkách s kůží a sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Přípravek CellCept se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na CellCept (viz bod 4.8).
- Přípravek CellCept nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba přípravkem CellCept nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese, než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezit expozici slunečnímu a UV-záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku CellCept, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepsy (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku CellCept na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek CellCept, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiektázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku CellCept na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

### Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem CellCept je třeba monitorovat počet neutrofilů. Rozvoj neutropenie může být důsledkem podávání přípravku CellCept samotného, další současné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím CellCept je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), může být vhodné přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem CellCept.

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mofetil-mykofenolát indukuje PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo přerušeni terapie přípravkem CellCept. Změny v léčbě přípravkem CellCept u pacientů po transplantaci mají být prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající přípravek CellCept musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřene.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem CellCept může být vakcinace méně účinná a že nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař se má řídit národními směnicemi vakcinace proti chřipce.

### Gastrointestinální trakt

Podávání přípravku CellCept je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek CellCept je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

CellCept je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto nemá být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT), jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

### Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku CellCept (viz též bod 4.5) používány s opatrností. Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Je doporučeno, aby CellCept nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolát se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

#### Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

#### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek CellCept kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem CellCept a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

#### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vad je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

#### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mofetil-mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mofetil-mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

#### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolátu spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolový glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renálním postižení stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

### Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byly antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávány současně s přípravkem CellCept, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících přípravky CellCept s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze přípravky CellCept, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl přípravek CellCept podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním přípravku CellCept společně s inhibitory protonové pumpy.

### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cholestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku CellCept a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku CellCept (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující  $\beta$ -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

#### Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování přípravku CellCept nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně

během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie má být prováděno pečlivé klinické sledování.

#### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání přípravku CellCept souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce přípravku CellCept snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

#### Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem CellCept je doporučeno postupovat s opatrností.

#### Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 35 %

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s přípravkem CellCept vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými přípravkem CellCept s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolátu a i.v. gancikloviru a na podkladě známého vlivu renálního poškození na farmakokinetiku přípravku CellCept (viz bod 4.2) a gancikloviru lze předpokládat, že současné podání obou látek (které kompetují o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Žádné podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA se nepředpokládá a není nutná žádná úprava dávek přípravku CellCept. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace přípravku CellCept a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání s přípravkem CellCept nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 5.2).

#### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání přípravku CellCept a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) o 18 % až 70 %. Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku CellCept tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

#### Sevelamer

Při podávání přípravku CellCept souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles  $C_{max}$  a  $AUC_{0-12h}$  MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejekce štěpu). Doporučuje se však podávat CellCept aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku CellCept s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.



### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem CellCept a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na C<sub>max</sub> MPA, účinného metabolitu přípravku CellCept. Naproti tomu při podání opakované dávky přípravku CellCept (1,5 g 2x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu přípravkem CellCept ovlivněny (viz též bod 4.4).

### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem u opic zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

### Těhotenství

Přípravek CellCept je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem CellCept musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva negativní těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8 - 10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 -10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát.

- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jícnu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus
- Ageneze septum pellucidum
- Ageneze čichového nervu

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojících dětí je CellCept kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

#### Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplození dítěte.

#### Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samic potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 až 2násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně 0,3násobek klinické expozice při

doporučované klinické dávce 3 mg/den u pacientů po transplantaci srdce. U mláďat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek CellCept může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním přípravku CellCept v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

##### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$  pacientů); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  pacientů); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$  pacientů); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$  pacientů) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$  pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvláště pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky**

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Četnost</b>	<b>Četnost</b>
<b>Infekce a infestace</b>			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
<b>Srdeční poruchy</b>			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Cévní poruchy</b>			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Říhání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Malignity

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

#### Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést ke smrti) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících CellCept (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, CMV virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně přípravku CellCept byly

hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících přípravek CellCept (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem CellCept byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily smrtí.

U pacientů léčených přípravkem CellCept byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem CellCept. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající CellCept.

#### Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během klíčových klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s přípravkem CellCept byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

#### Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

#### Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolátu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

#### Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie.

#### Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

## Zvláštní populace

### Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m<sup>2</sup> mofetil-mykofenolátu dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván CellCept v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětské pacienty, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

### Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají CellCept jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání přípravku CellCept přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že je klinicky významné množství MPA nebo MPAG možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

#### Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, nekompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na



katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mofetil-mykofenolát a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita přípravku CellCept odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mofetil-mykofenolát počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s i.v. podaným mofetil-mykofenolátem. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mofetil-mykofenolát u, když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledvinným transplantátem. Hodnota  $C_{max}$  MPA však poklesla v přítomnosti potravy o 40 %. Mofetil-mykofenolát není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

### Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6 - 12 hodin po podání zjišťují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40% snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci. MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázána z 97 % na plazmatický albumin. V době krátce po transplantaci (do 40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolát (průjem, leukopenie).

### Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolátu, kdy bylo dosaženo kompletního záchyty látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukoronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance 10,6 l/h, resp. 8,27 l/h a poločasy 17 h. U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí 11,9 – 34,9 l/h) a střední hodnoty poločasu kratší (5 – 11 h)

s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici při souběžném podání přípravku CellCept s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému vzestupu ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>) vyšší o 28 - 75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně poruchy funkce ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

#### Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná AUC<sub>0-12h</sub> MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota AUC<sub>0-12h</sub> MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku CellCept nutná.

#### Porucha funkce jater

U dobrovolníků s cirhózou jater byla jaterní glukuronidace MPA relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče, jako je např. primární biliární cirhóza, může mít na tento proces odlišný vliv.

#### Pediatriká populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů po transplantaci ledviny (ve věku od 2 do 18 let), kterým byl perorálně podáván mofetil-mykofenolát v dávce 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali přípravek CellCept v dávce 1,0 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA vyhodnocované v rámci věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

#### Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

#### Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván přípravek CellCept (1,0 g 2krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) přípravkem CellCept. Sérové koncentrace LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s přípravkem CellCept ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 4.5).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolátu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšního lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolátu způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. k inhibici syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému, jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolátem na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémové expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolátu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci (viz bod 4.8).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### CellCept tobolky

předbobtnalý kukuřičný škrob  
sodná sůl kroskarmelózy  
povidon (K-90)  
magnesium-stearát

#### Obal tobolky

želatina  
indigokarmín (E 132)  
žlutý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)  
oxid titaničitý (E 171)  
černý oxid železitý (E 172)  
hydroxid draselný  
šelak.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistrové stripy z PVC/ hliníkové fólie

CellCept tobolky 250 mg: 1 krabička obsahuje 100 tobolek (10 tobolek v jednom blistru)  
1 krabička obsahuje 300 tobolek (10 tobolek v jednom blistru)  
vícenásobné balení obsahující 300 (3 balení po 100) tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/96/005/001 CellCept (100 tobolek)  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 tobolek)  
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3x100) tobolek ve vícenásobném balení)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. února 1996  
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů po transplantaci alogenní ledviny nebo po transplantaci jater.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem CellCept má být zahájena a dále vedena dostatečně kvalifikovaným specialistou v transplantologii.

**UPOZORNĚNÍ: CELLCEPT I.V. ROZTOK NESMÍ BÝT NIKDY PODÁVÁN FORMOU RYCHLÉ NEBO BOLUSOVÉ INTRAVENÓZNÍ INJEKCE.**

#### Dávkování

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je alternativní lékovou formou k perorálním formám přípravku CellCept (tobolky, tablety a prášek pro perorální suspenzi). Může být podáván až po dobu 14 dnů. Úvodní dávka přípravku CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok má být podána během 24 hodin po transplantaci.

#### Transplantace ledvin

Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledvin je 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g).

#### Transplantace jater

U pacientů po transplantaci jater je doporučená dávka přípravku CellCept prášek pro koncentrát pro infuzní roztok 1 g 2krát denně (tj. 2 g denně). Intravenózně (i.v.) se CellCept podává první 4 dny po transplantaci jater, poté má být co nejdříve zahájena perorální léčba přípravkem CellCept, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka přípravku CellCept u pacientů po transplantaci jater je 1,5 g 2krát denně (tj. 3 g denně).

## Použití u zvláštní populace

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku CellCept v infuzi u dětí nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje o použití přípravku po transplantaci ledvin u dětí. K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje o použití přípravku po transplantaci jater u dětí.

### *Starší pacienti*

Doporučená dávka 1 g dvakrát denně je vhodná pro starší pacienty po transplantaci ledvin nebo jater.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkým chronickým selháním ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po uplynutí akutního post-transplantačního období nemá být překročena dávka 1 g dvakrát denně. Tito pacienti také mají být pečlivě sledováni. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje o použití přípravku u pacientů po transplantaci jater s těžkým chronickým renálním selháním.

### *Závažná porucha jaterních funkcí*

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku.

### *Léčba při rejekci transplantátu*

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA, které vyžadují snížení dávkování nebo přerušení léčby přípravkem CellCept. K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

### *Pediatrická populace*

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

## Způsob podání

Po rekonstituci na koncentraci 6 mg/ml se CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok musí podávat do periferní nebo centrální žíly formou pomalé intravenózní infuze po dobu 2 hodin (viz bod 6.6).

### Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, je třeba zabránit přímému kontaktu suchého prášku nebo připraveného roztoku přípravku CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok s kůží a sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

- Přípravek CellCept se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na CellCept (viz bod 4.8).
- Přípravek CellCept nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba přípravkem CellCept nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

- Přípravek CellCept nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese, než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezit expozici slunečnímu a UV-záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

##### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku CellCept, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku CellCept na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek CellCept, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiectázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku CellCept na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiectázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

##### Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem CellCept je třeba monitorovat počet neutrofilů. Rozvoj neutropenie může být důsledkem podávání přípravku CellCept samotného, další současné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím CellCept je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) může být vhodné přerušit nebo ukončit léčbu přípravkem CellCept.

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mofetil-mykofenolát indukuje PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo

přerušením terapie přípravkem CellCept. Změny v léčbě přípravkem CellCept u pacientů po transplantaci mají být prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající přípravek CellCept musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem CellCept může být vakcinace méně účinná a že nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař se má řídit národními směrnicemi vakcinace proti chřipce.

### Gastrointestinální trakt

Podávání přípravku CellCept je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek CellCept je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

CellCept je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Nemá být proto podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibozyltransferázy (HGPRT) jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

### Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku CellCept (viz též bod 4.5) používány s opatrností. Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Je doporučeno, aby CellCept nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolátu se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

### Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek CellCept kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky v reprodukčním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem CellCept a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát



rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

#### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vadách je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat aspoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

#### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mofetil-mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mofetil-mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

#### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolátu spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolový glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renálním poškození stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursorů, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

#### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cholestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a

5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %.

CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku CellCept a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku CellCept (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující  $\beta$ -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

#### Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování přípravku CellCept nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie má být prováděno pečlivé klinické sledování.

#### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání přípravku CellCept souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce přípravku CellCept snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

#### Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem CellCept je doporučeno postupovat s opatrností.

#### Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 35 %

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s přípravkem CellCept vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými přípravkem CellCept s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolátu a i.v. gancikloviru a na podkladě známého vlivu renálního poškození na farmakokinetiku přípravku

CellCept (viz bod 4.2) a gancikloviru lze předpokládat, že současné podání obou látek (které kompetují o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Žádné podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA se nepředpokládá a není nutná žádná úprava dávek přípravku CellCept. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace přípravku CellCept a gancikloviru nebo jejich prekurzorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání s přípravkem CellCept nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 5.2).

#### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání přípravku CellCept a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA (AUC<sub>0-12h</sub> o 18 % až 70 %). Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku CellCept tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

#### Sevelamer

Při podávání přípravku CellCept souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles  $C_{max}$  a AUC<sub>0-12h</sub> MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejeckce štěpu). Doporučuje se však podávat CellCept aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici údaje o podávání přípravku CellCept s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

#### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem CellCept a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na  $C_{max}$  MPA, účinného metabolitu přípravku CellCept. Naproti tomu při podání opakované dávky přípravku CellCept (1,5 g 2x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu přípravkem CellCept ovlivněny (viz též bod 4.4).

#### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

#### Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

## Těhotenství

Přípravek CellCept je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem CellCept musí být u žen ve fertlním věku provedeny dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml s negativním výsledkem k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8 - 10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 -10 dní později.

Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou.

Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát .
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mykofenolát mofetilu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v post-marketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jícnu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus
- Ageneze septum pellucidum
- Ageneze čichového nervu

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

## Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojených dětí je CellCept kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

## Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

## Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samců potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den. U mláďat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek CellCept může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním přípravku CellCept v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

#### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$  pacientů); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  pacientů); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$  pacientů); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$  pacientů) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$  pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvláště pro pacienty po transplantaci ledvin a jater kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky**

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Četnost</b>
<b>Infekce a infestace</b>		
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>		
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Anémie	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Acidóza	Časté	Časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté
Hyperurikémie	Časté	Časté
Dna	Časté	Časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
Zmatenost	Časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>		
Nespavost	Časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté
Úzkost	Časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Závrať	Časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté
Parestezie	Časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté
Třes	Časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>		
Tachykardie	Časté	Velmi časté
<b>Cévní poruchy</b>		
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Břišní distenze	Časté	Velmi časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté
Říhání	Méně časté	Méně časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté
Gastrointestinální	Časté	Časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>		
krvácení		
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté
Stomatitida	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>		
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		
Akné	Časté	Časté
Alopecie	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		
Artralgie	Časté	Časté
Svalová slabost	Časté	Časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Astenie	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté



<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>		
Horečka	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté

Nežádoucími účinky spojenými s infuzí do periferní žíly byly flebitida a trombóza, obě zjištěné u 4 % pacientů léčených přípravkem CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Malignity

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčiv zahrnující CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

##### Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést ke smrti) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících CellCept (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, CMV virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně přípravku CellCept byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících přípravek CellCept (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem CellCept byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily smrtí.

U pacientů léčených přípravkem CellCept byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem CellCept. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající CellCept.

##### Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během klíčových klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza,

meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s přípravkem CellCept byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

#### Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

#### Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolátu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

#### Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie.

#### Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají CellCept jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a k supresi kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání přípravku CellCept přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že je klinicky významné množství MPA nebo MPAG možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

#### Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethylester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, nekompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribuce

Po intravenózním podání je mofetil-mykofenolát rychle a úplně metabolizován na aktivní metabolit, MPA. Mateřská látka – mofetil-mykofenolát – může být měřen v systémové cirkulaci během podání intravenózní infuze. MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázána z 97 % na plazmatický albumin.

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6 - 12 hodin po podání zjišťují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40% snížením AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci.

V době krátce po transplantaci (do 40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

#### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolátu (průjem, leukopenie).

#### Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolátu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky,

bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukoronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance 10,6 l/h, resp. 8,27 l/h a poločasy 17 h. U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí 11,9 – 34,9 l/h) a střední hodnoty poločasu kratší (5 – 11 h) s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici při souběžném podání přípravku CellCept s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému vzestupu ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

#### Ekvivalence u perorálních forem dávek

Hodnota MPA AUC po podání přípravku CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v dávce 1 g 2krát denně infuzí pacientům v bezprostředním po transplantacím období byla srovnatelná s hodnotami AUC po perorálním podání. U pacientů po transplantaci jater byly hodnoty AUC MPA po intravenózním podávání přípravku CellCept v dávce 1 g 2krát denně s následným perorálním podáváním přípravku CellCept v dávce 1,5 g 2krát denně podobné hodnotám naměřeným u pacientů po transplantaci ledvin, kterým byly podávány dávky přípravku CellCept 1 g 2krát denně.

#### Zvláštní populace

##### Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vyšší o 28 - 75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně poruchy ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

##### Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná MPA AUC<sub>0-12 h</sub> srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota AUC<sub>0-12 h</sub> MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku CellCept nutná.

### Porucha funkce jater

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace MPA relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče, jako je primární biliární cirhóza, může mít na tento proces odlišný vliv.

### Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů ( $\geq 65$  let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

### Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván přípravek CellCept (1 g 2krát denně) a kombinovaná orální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv přípravkem CellCept. Sérové koncentrace LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika orálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s přípravkem CellCept ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 4.5).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolátu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšního lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolát způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. k inhibici syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g na den (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolátem na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémové expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolát je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější bezpečnostní data s ohledem na lidskou populaci (viz bod 4.8).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

polysorbát 80

kyselina citronová

kyselina chlorovodíková

chlorid sodný

### 6.2 Inkompatibility

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se nemá míchat s dalšími intravenozními přípravky nebo infuzními roztoky a nemá být s těmito léčivými přípravky podáván současně stejným katetrem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 3 roky.

Rekonstituovaný roztok a infuzní roztok: Pokud není infuzní roztok připraven těsně před podáním, má být započato s podáváním infuzního roztoku do 3 hodin od rekonstituce a zředění léčivého přípravku.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Rekonstituovaný roztok a infuzní roztok: Uchovávejte při teplotě 15 - 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s šedivou gumovou zátkou z butylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastickým krytem. CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se dodává v balení obsahujícím 4 injekční lahvičky.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### Příprava infuzního roztoku (6 mg/ml):

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje antibakteriální látky, proto musí být rekonstituce a ředění léčivého přípravku prováděno za aseptických podmínek.

Příprava infuzního roztoku přípravku CellCept je dvoufázová. První fáze zahrnuje rekonstituci 5% roztokem glukózy pro intravenózní infuzi a druhá fáze pak zředění 5% roztokem glukózy pro intravenózní infuzi. Podrobný popis přípravy je uveden níže:

1. fáze:

- a. Pro přípravu 1,0 g dávky se použijí 2 lahvičky přípravku CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Rekonstituce se provede aplikací 14 ml 5% roztoku glukózy do každé lahvičky.
- b. Lehkým protřepáním lahvičky rozpustíte léčivý přípravek, dojde tak ke vzniku nažloutlého roztoku.

- c. Před dalším zředěním je třeba vzniklý roztok pečlivě prohlédnout, zda je čirý a bez viditelných částic. V případě zpozorování částic nebo změny barvy roztok nepoužívejte.

2. fáze:

- a. Rekonstituovaný obsah obou lahviček (přibližně 2 x 15 ml) se zředí přidáním do 140 ml 5% roztoku glukózy. Konečná koncentrace roztoku je 6 mg mofetil-mykofenolát v 1 ml.
- b. Roztok je opět třeba prohlédnout, zda je bez viditelných částic a má odpovídající barvu. V případě zpozorování částic nebo změny barvy roztok nepoužívejte.

Pokud není infuzní roztok připravován těsně před podáním, má být započato s podáváním nejpozději do 3 hodin od rekonstituce a zředění léčivého přípravku. Roztoky uchovávejte při teplotě 15-30 °C.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/96/005/005 CellCept (4 injekční lahvičky)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. února 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu ve 110 g prášku pro perorální suspenzi. 5 ml připravené suspenze obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi rejekce u pacientů po alogenní transplantaci ledviny, transplantaci srdce nebo transplantaci jater.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

#### Dávkování

#### Použití u ledvinového transplantátu

##### *Dospělí*

Léčbu 1 g/5 ml práškem pro perorální suspenzi je třeba zahájit perorálně do 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci alogenní ledviny je 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g), tj. 5 ml perorální suspenze dvakrát denně.

##### *Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let*

Doporučená dávka mofetil-mykofenolátu 1 g/5 ml v prášku pro perorální suspenzi je 600 mg/m<sup>2</sup>, podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g/10 ml perorální suspenze denně). Vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými (viz bod 4.8), je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby, a dále je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

##### *Pediatrická populace < 2 roky*

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení výše dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.



### Použití u srdečních transplantátů

#### *Dospělí*

Léčbu je třeba zahájit do 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g dvakrát denně (denní dávka 3 g).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

### Použití u jaterních transplantátů

#### *Dospělí*

První 4 dny po transplantaci jater se podává intravenózně (i.v.) CellCept infuzní roztok, perorální léčba přípravkem CellCept má být zahájena co nejdříve, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g dvakrát denně (tj. 3 g denně).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

### Použití u zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Doporučená dávka 1 g dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná i pro starší pacienty.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkým chronickým selháním ledvin (glomerulární filtrace  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) po uplynutí akutního potransplantačního období nemají překročit dávku 1 g dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým selháním ledvin.

#### *Závažná porucha jaterních funkcí*

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým jaterním postižením.

#### *Léčba v průběhu rejekce transplantátu*

Kyselina mykofenolová (MPA) je účinným metabolitem mofetil-mykofenolát u. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA, které vyžadují snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem CellCept. Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

#### *Pediatrická populace*

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

### Způsob podání

#### Perorální podání

##### *Poznámka:*

V případě potřeby lze podávat přípravek CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi nasogastrickou sondou o minimální velikosti 8 Frenchů (minimální vnitřní průměr 1,7 mm).

*Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku*

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, je třeba zabránit vdechování nebo přímému kontaktu suchého prášku s kůží nebo sliznicemi, stejně tak i přímému kontaktu rekonstituované suspenze s kůží. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

- Přípravek CellCept se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na CellCept (viz bod 4.8).
- Přípravek CellCept nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba přípravkem CellCept nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika závisí zřejmě spíše na intenzitě a trvání imunosuprese, než na typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezit expozici slunečnímu a UV-záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku CellCept, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomarivou (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku CellCept na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek CellCept, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiectázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku

CellCept na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

### Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem CellCept je třeba monitorovat možný rozvoj neutropenie v důsledku podávání přípravku CellCept samotného, souběžné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím CellCept je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), může být nutné přerušit nebo ukončit léčbu přípravkem CellCept.

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené rady (PRCA). Mechanismus, jakým mofetil-mykofenolát indukuje PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo přerušit terapii přípravkem CellCept. Změny v léčbě přípravkem CellCept u pacientů po transplantaci mají být prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající CellCept musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem CellCept může být vakcinace méně účinná a že u nich nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět a bývá přínosné. Lékař se má řídit národními směnicemi pro vakcinaci proti chřipce.

### Gastrointestinální trakt

Podávání přípravku CellCept je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek CellCept je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

CellCept je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Nemá proto být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT), jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

### Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku CellCept (viz též bod 4.5), používány s opatrností. Sledování hladiny MPA při léčbě může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Je doporučeno, aby CellCept nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje aspartam. Proto je třeba opatrnosti při podávání přípravku CellCept 1 g/5 ml prášku pro perorální suspenzi pacientům s fenylketonurií (viz bod 6.1).

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolát se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

### Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek CellCept kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky v reprodukčním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem CellCept a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vadách je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mofetil-mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mofetil-mykofenolát u, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolát spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolový glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renálním postižení stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

### Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byly antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávány současně s přípravkem CellCept, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících přípravek CellCept s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze přípravek CellCept, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl přípravek CellCept podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním přípravku CellCept společně s inhibitory protonové pumpy.

### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolát s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

### Cholestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolát u. Naopak, je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %.

CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku CellCept a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku CellCept (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující  $\beta$ -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

### Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení

koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování přípravku CellCept nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie má být prováděno pečlivé klinické sledování.

#### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání přípravku CellCept souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce přípravku CellCept snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

#### Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem CellCept je doporučeno postupovat s opatrností.

#### Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 35 %

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s přípravkem CellCept vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými přípravkem CellCept s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolátu a i.v. gancikloviru a na podkladě známého vlivu renálního poškození na farmakokinetiku přípravku CellCept (viz bod 4.2) a gancikloviru lze předpokládat, že současné podání obou látek (které kompetují o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Žádné podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA se nepředpokládá a není nutná žádná úprava dávek přípravku CellCept. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace přípravku CellCept a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání s přípravkem CellCept nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 5.2).

#### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání přípravku CellCept a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) o 18 % až 70 %. Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku CellCept tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

### Sevelamer

Při podávání přípravku CellCept souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-12h}$  MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejekce štěpu). Doporučuje se však podávat CellCept aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku CellCept s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem CellCept a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na  $C_{\max}$  MPA, účinného metabolitu přípravku CellCept. Naproti tomu při podání opakované dávky přípravku CellCept (1,5 g 2x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu přípravkem CellCept ovlivněny. (viz též bod 4.4).

### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

### Těhotenství

Přípravek CellCept je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem CellCept musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva těhotenské testy se slivou nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml s negativním výsledkem k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8 - 10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 -10 dní později.

Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou.

Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát .
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v post-marketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jícnu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus
- Ageneze septum pellucidum
- Ageneze čichového nervu

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojících dětí je CellCept kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

### Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.



## Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samců potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 až 2násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně 0,3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 mg/den u pacientů po transplantaci srdce. U mláďat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek CellCept může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním přípravku CellCept v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz 4.4).

#### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$  pacientů); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$  pacientů); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$  pacientů); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$  pacientů) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$  pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvláště pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
<b>Infekce a infestace</b>			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
<b>Srdeční poruchy</b>			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Cévní poruchy</b>			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Říhání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Malignity*

Pacienti léčení imunosupresivou včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

### Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést ke smrti) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících CellCept (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, CMV virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně přípravku CellCept byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

### Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících přípravek CellCept (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem CellCept byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily smrtí.

U pacientů léčených přípravkem CellCept byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem CellCept. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající CellCept.

### Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během klíčových klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s přípravkem CellCept byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

### Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

### Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolát u, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

### Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie.

### Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

### Zvláštní populace

#### Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m<sup>2</sup> mofetil-mykofenolát dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván CellCept v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětské pacienti, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

#### Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají CellCept jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a k supresi kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání přípravku CellCept přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že klinicky významné množství MPA nebo MPAG je možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06.

#### Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, nekompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mofetil-mykofenolát a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita přípravku CellCept odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mofetil-mykofenolát počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s i.v. podaným mofetil-mykofenolát em. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mofetil-mykofenolát u, když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledvinným transplantátem. Hodnota  $C_{max}$  MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mofetil-mykofenolát není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

#### Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6 - 12 hodin po podání zjišťují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40 % snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci.

MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázána z 97 % na plazmatický albumin.

V době krátce po transplantaci (do 40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

#### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izofорма UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG *in vivo* je konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolát (průjem, leukopenie).

## Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolátu, kdy bylo dosaženo kompletního záchyty látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukuronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance 10,6 l/h, resp. 8,27 l/h a poločasy 17 h. U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí 11,9 – 34,9 l/h) a střední hodnoty poločasu kratší (5 – 11 h) s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici při souběžném podání přípravku CellCept s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému vzestupu ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

## Zvláštní populace

### Porucha funkce ledvin

Ve studiích s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min<sup>1</sup> /1,73 m<sup>2</sup>) vyšší o 28 - 75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně poruchy ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6 krát vyšší u subjektů s těžkou renální poruchou, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou chronickou renální poruchou nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

### Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná AUC<sub>0-12h</sub> MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota AUC<sub>0-12h</sub> MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku CellCept nutná.

### Porucha funkce jater

U dobrovolníků s cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace MPA relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče, jako je primární biliární cirhóza, může mít na tento proces odlišný vliv.



### Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mofetil-mykofenolát v dávce 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali přípravek CellCept v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA vyhodnocované v rámci věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

### Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

### Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván přípravek CellCept (1 g 2krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) přípravkem CellCept. Sérové koncentrace LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s přípravkem CellCept ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 4.5).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolát prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a C<sub>max</sub>) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2 krát vyšší než systémová expozice (AUC a C<sub>max</sub>) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce s doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšního lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myši kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolát způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. k inhibici syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anofthalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolát em na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémové expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolát je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci (viz bod 4.8).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi

sorbitol  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
dihydrát natrium-citrátu  
sójový lecithin  
ovocné aroma  
xanthanová klovatina  
aspartam\* (E951)  
methylparaben (E218)  
kyselina citronová

\*obsahuje ekvivalent fenylalaninu v množství 2,78 mg/5 ml suspenze.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti prášku pro perorální suspenzi jsou 2 roky.

Doba použitelnosti rekonstituované suspenze jsou 2 měsíce.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Prášek pro perorální suspenzi a připravená suspenze: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Každá lahvička obsahuje 35 g mofetil-mykofenolát ve 110 g prášku pro perorální suspenzi. Po přípravě je objem roztoku 175 ml, využitelný objem je 160-165 ml. 5 ml rekonstituované suspenze obsahuje 1 g mofetil-mykofenolát u.

V balení obsahuje také adaptér na láhev a dvě odměrky pro perorální dávkování.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravu suspenze CellCept 1 g/5 ml z prášku má provádět lékárník před výdejem přípravku pacientovi.

Příprava suspenze

1. Poklepejte několikrát na uzavřenou lahvičku, abyste uvolnili usazený prášek.
2. Odměřte 94 ml purifikované vody v odměrném válci.
3. Přidejte přibližně polovinu celkového množství purifikované vody do lahvičky a uzavřenou lahvičku protřepejte po dobu asi 1 minuty.
4. Přidejte zbytek purifikované vody do lahvičky a uzavřenou lahvičku opět protřepejte po dobu asi 1 minuty.
5. Odstraňte víčko s dětskou pojistkou a nasadte adaptér na hrdlo lahve.
6. Uzavřete láhev pevně víčkem s dětskou pojistkou. To zajistí správné uložení adaptéru na lahvi a odolnost uzávěru proti manipulaci dětmi.
7. Napište datum použitelnosti připravené suspenze na štítek lahve. (Doba použitelnosti připravené perorální suspenze jsou 2 měsíce.)

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. února 1996  
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CellCept 500 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety)

Oválné tablety levandulové barvy, s vyraženým „CellCept 500“ na jedné straně a „Roche“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CellCept je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi rejekce u pacientů po alogenní transplantaci ledviny, transplantaci srdce nebo transplantaci jater.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

#### Dávkování

#### Použití u ledvinového transplantátu

##### *Dospělí*

Léčba má být zahájena do 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci alogenní ledviny je 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g).

##### *Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let*

Doporučená dávka mofetil-mykofenolát je 600 mg/m<sup>2</sup>, podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Tablety mají být předepisovány pouze pacientům, jejichž povrch těla je větší než 1,5 m<sup>2</sup> v dávce 1 g 2krát denně (2 g denně). Vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

##### *Pediatrická populace < 2 roky*

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení výše dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

### Použití u srdečních transplantátů

#### *Dospělí*

Léčba má být zahájena do 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g dvakrát denně (denní dávka 3 g).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

### Použití u jaterních transplantátů

#### *Dospělí*

První 4 dny po transplantaci jater se podává intravenózně (i.v.) CellCept infuzní roztok, perorální léčba přípravkem CellCept má být zahájena co nejdříve, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g dvakrát denně (tj. 3 g denně).

#### *Pediatrická populace*

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

### Použití u zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Doporučená dávka 1,0 g dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkým chronickým selháním ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po uplynutí akutního potransplantačního období nemají překročit dávku 1 g dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým selháním ledvin.

#### *Závažná porucha jaterních funkcí*

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým jaterním postižením.

#### *Léčba v průběhu rejekce transplantátu*

Kyselina mykofenolová (MPA) je účinným metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA, které vyžadují snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem CellCept. Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

#### *Pediatrická populace*

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

### Způsob podání

#### Perorální podání

#### *Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku*

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, nemají se tablety drtit.

### 4.3 Kontraindikace

- Přípravek CellCept se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na CellCept (viz bod 4.8).
- Přípravek CellCept nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba přípravkem CellCept nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Přípravek CellCept nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese, než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezit expozici slunečnímu a UV-záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku CellCept, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku CellCept na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek CellCept, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiectázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku CellCept na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiectázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

## Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem CellCept je třeba monitorovat počet neutrofilů. Rozvoj neutropenie může být důsledkem podávání přípravku CellCept samotného, další současné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím CellCept je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), může být vhodné přerušit nebo ukončit léčbu přípravkem CellCept.

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mofetil-mykofenolát indukují PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo přerušit léčbu přípravkem CellCept. Změny v léčbě přípravkem CellCept mají být u pacientů po transplantaci prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající CellCept musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem CellCept může být vakcinace méně účinná a že nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař se má řídit národními směrnicemi vakcinace proti chřipce.

## Gastrointestinální trakt

Podávání přípravku CellCept je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek CellCept je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

CellCept je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Nemá proto být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT) jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

## Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku CellCept (viz též bod 4.5), používány s opatrností. Sledování hladiny MPA při léčbě může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Je doporučeno, aby CellCept nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolát se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

## Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a

gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek CellCept kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem CellCept a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vadách je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mofetil-mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mofetil-mykofenolát u, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolát spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG (fenolový glukuronid MPA) stoupají při renálních postiženích stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursor, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.



### Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byly antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávány současně s přípravkem CellCept, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících přípravek CellCept s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze přípravek CellCept, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl přípravek CellCept podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním přípravku CellCept společně s inhibitory protonové pumpy.

### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolát s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cholestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku CellCept.

#### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku CellCept a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku CellCept (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující  $\beta$ -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

#### Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování přípravku CellCept nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie má být prováděno pečlivé klinické sledování.

#### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání přípravku CellCept souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce přípravku CellCept snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

#### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

### Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem CellCept je doporučeno postupovat s opatrností.

#### Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ( $AUC_{0-\infty}$ ) o 35 %

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s přípravkem CellCept vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými přípravkem CellCept s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolátu a i.v. gancikloviru a na podkladě známého vlivu renálního poškození na farmakokinetiku přípravku CellCept (viz bod 4.2) a gancikloviru lze předpokládat, že současné podání obou látek (které kompetují o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Žádné podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA se nepředpokládá a není nutná žádná úprava dávek přípravku CellCept. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace přípravku CellCept a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru zachováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání s přípravkem CellCept nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 5.2).

#### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání přípravku CellCept a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) o 18 % až 70 %. Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku CellCept tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

#### Sevelamer

Při podávání přípravku CellCept souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles  $C_{max}$  a  $AUC_{0-12h}$  MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejeckce štěpu). Doporučuje se však podávat CellCept aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku CellCept s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

#### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem CellCept a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na  $C_{max}$  MPA, účinného metabolitu přípravku CellCept. Naproti tomu při podávání opakované dávky přípravku CellCept (1,5 g 2x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu přípravkem CellCept ovlivněny. (viz též bod 4.4).

#### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

## Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem CellCept, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

### Těhotenství

Přípravek CellCept je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem CellCept musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml s negativním výsledkem k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8 - 10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 - 10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát .
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v post-marketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrezie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);

- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheozofageální malformace (např. atrezie jícnu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus
- Ageneze septum pellucidum
- Ageneze čichového nervu

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojených dětí je CellCept kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

### Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

### Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samic potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 až 2násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně 0,3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 mg/den u pacientů po transplantaci srdce. U mláďat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek CellCept může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním přípravku CellCept v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$  pacientů); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$  pacientů); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$  pacientů); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$  pacientů) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$  pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvláště pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky**

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>			
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
	Četnost	Četnost	Četnost
<b>Infekce a infestace</b>			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
<b>Srdeční poruchy</b>			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Cévní poruchy</b>			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté

<b>Nežádoucí účinek (MedDRA)</b>	<b>Transplantace ledvin</b>	<b>Transplantace jater</b>	<b>Transplantace srdce</b>
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Řihání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA)	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
<b>Třídy orgánových systémů</b>			
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Malignity

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících CellCept jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

##### Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést ke smrti) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících CellCept (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, CMV virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně přípravku CellCept byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.



### Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících přípravek CellCept (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem CellCept byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily smrtí.

U pacientů léčených přípravkem CellCept byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem CellCept. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající CellCept.

### Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během klíčových klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s přípravkem CellCept byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

### Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

### Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolát u, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

### Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených přípravku CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem CellCept v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie.

### Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek CellCept v kombinaci s jinými imunosupresivy.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

## Zvláštní populace

### Pediatriká populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m<sup>2</sup> mofetil-mykofenolát dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván CellCept v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětské pacienti, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

### Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají CellCept jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a k supresi kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání přípravku CellCept přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že klinicky významné množství MPA nebo MPAG je možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

#### Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, nekompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mofetil-mykofenolát a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita přípravku CellCept odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mofetil-mykofenolát počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s i.v. podaným mofetil-mykofenolát em. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mofetil-mykofenolát u, když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledvinovým transplantátem. Hodnota  $C_{max}$  MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mofetil-mykofenolát není po orálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

### Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6 - 12 hodin po podání zjišťují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40% snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci.

MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázána z 97 % na plazmatický albumin.

V době krátce po transplantaci (do 40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolát (průjem, leukopenie).

### Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolát u, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukuronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance 10,6 l/h, resp. 8,27 l/h a poločasy 17 h. U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí 11,9 – 34,9 l/h) a střední hodnoty poločasu kratší (5 – 11 h) s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici při souběžném podání přípravku CellCept s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému zvyšování ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace  $< 25 \text{ ml/min}^1 / 1,73 \text{ m}^2$ ) vyšší o 28 - 75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně postižení ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6 krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

#### Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná  $AUC_{0-12h}$  MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota  $AUC_{0-12h}$  MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku CellCept nutná.

#### Porucha funkce jater

U dobrovolníků s cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace MPA relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče, jako je primární biliární cirhóza, může mít na tento proces odlišný vliv.

#### Pediatriká populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mofetil-mykofenolát v dávce  $600 \text{ mg/m}^2$  dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali přípravek CellCept v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA vyhodnocované v rámci věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

#### Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů ( $\geq 65$  let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

#### Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván přípravek CellCept (1 g 2 krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) přípravkem CellCept. Sérové koncentrace LH, FSH a

progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s přípravkem CellCept ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 4.5).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolát prokázán tumorigenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2 krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce s doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšího lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolát způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. k inhibici syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolát em na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolát je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci (viz bod 4.8).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### CellCept tablety

mikrokrytalická celulóza  
povidon (K-90)  
sodná sůl kroskarmelózy  
magnesium-stearát

#### Potah tablety

hypromelóza  
hyprolóza  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 400  
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)  
červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistrové stripy z PVC/ hliníkové fólie

CellCept 500 mg potahované tablety: 1 krabička obsahuje 50 tablet (10 tablet v jednom blistru)  
vícenásobné balení obsahující 150 (3 balení po 50) tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tablet ve vícenásobném balení)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. února 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

- CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
- CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi:

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

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

- CellCept 250 mg tobolky
- CellCept 500 mg potahované tablety

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRARCE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí ve spolupráci s národní autoritou odsouhlasit obsah a formát edukačního programu a navazujícího dotazníku týkajícího se těhotenství, včetně způsobu zveřejnění, metod distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaveden s cílem zajistit, aby si lékaři a pacienti byli vědomi rizika teratogenity a mutagenity, nutnosti provedení těhotenských testů před zahájením léčby přípravkem CellCept, požadavků na antikoncepci jak u pacientů mužů, tak žen, a co je třeba učinit v případě, že dojde k otěhotnění v průběhu léčby přípravkem CellCept.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek CellCept dostupný na trhu, všichni lékaři a pacienti, u kterých je předpoklad předepsání, vydání nebo užívání přípravku CellCept, obdrží následující balíček edukačních materiálů:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta



Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro lékaře

Informační balíček pro pacienta má obsahovat

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta

Edukační materiály musí obsahovat následující klíčové součásti:

Musí být poskytnuty zvlášť materiály pro lékaře a zvlášť pro pacienty. Text určený pacientům musí být odpovídajícím způsobem rozdělen na text pro muže a pro ženy. V těchto příručkách musí být zahrnuty následující oblasti:

- Úvodní část každé příručky bude čtenáře informovat, že účelem příručky je informovat o nutnosti zabránit expozici plodu a minimalizaci rizika vrozených vad a potratu, která jsou spojena s mofetil-mykofenolátem. Bude vysvětleno, že ačkoliv text této příručky je velmi důležitý, neposkytuje úplné informace o mofetil-mykofenolátu a že SPC (lékaři) a příbalová informace (pacienti), které jsou poskytovány s lékem, musí být také velmi pečlivě přečteny.

- Základní informace o teratogenitě a mutagenitě mofetil-mykofenolátu u lidí. Tento bod poskytne důležité základní informace týkající se teratogenity a mutagenity mofetil-mykofenolátu. Poskytne detaily o podstatě a rozsahu rizika v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Informace uvedené v tomto bodě umožní správné porozumění riziku a zdůvodní nutnost opatření k prevenci početí. V edukačním materiálu musí být také zmíněno, že pacienti nesmí poskytnout lék žádné další osobě.

- Poradenství pacientů: Tento bod zdůrazní význam průběžného dialogu mezi pacientem a lékařem o rizicích těhotenství spojených s mofetil-mykofenolátem a o relevantní strategii k minimalizaci rizika, včetně alternativních výběrů léčby, pokud to bude nutné. Bude zdůrazněna nezbytnost těhotenství plánovat.

- Nezbytnost zabránit expozici plodu: Požadavky na antikoncepci u pacientů v reprodukčním věku před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem. Budou vysvětleny požadavky na antikoncepci u sexuálně aktivních pacientů – mužů (včetně mužů po vazektomii) a pacientek ve fertlním věku. Bude zřetelně uvedena nutnost antikoncepce před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem, včetně podrobností o době, po kterou je třeba antikoncepci užívat po skončení léčby.

Kromě toho text vztahující se k ženám musí vysvětlit požadavky týkající se těhotenských testů před a v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem; včetně doporučení na provedení dvou těhotenských testů s negativním výsledkem před zahájením léčby a významu včasného provedení těchto testů. Bude také vysvětlena následná potřeba dalších těhotenských testů.

- Doporučení, že pacienti nesmí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6ti týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Navíc, muži nesmí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

- Doporučení týkající se opatření v případě otěhotnění nebo podezření na otěhotnění v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem nebo krátce po jejím ukončení. Pacienti budou informováni, že nemají sami ukončit užívání mofetil-mykofenolátu, ale musí ihned kontaktovat svého lékaře. Bude vysvětleno, že na základě individuálního rozhovoru mezi ošetřujícím lékařem a pacientem a posouzením poměru rizik a přínosu léčby případ od případu, budou přijata odpovídající opatření.

Kromě toho bude s národní autoritou odsouhlasen text těhotenského dotazníku, včetně detailů o expozici v průběhu těhotenství, zahrnujících údaje o času a dávce; délce léčby, před a v průběhu těhotenství; současně podávaných lécích; známých rizicích teratogenity a podrobné údaje o vrozených malformacích.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CellCept 250 mg tvrdé tobolky  
mofetil-mykofenolát

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek  
300 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobočkami zacházejte opatrně  
Tobolky neotvírejte a nedrťte  
Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/001 100 tvrdých tobolek  
EU/1/96/005/003 300 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 250 mg tvrdé tobolky  
mofetil-mykofenolát

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 300 (3 balení po 100) tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

S tobolkami zacházejte opatrně  
Tobolky neotvírejte a nedrťte  
Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 250 mg tvrdé tobolky  
mofetil-mykofenolát

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 tvrdých tobolek. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

S tobočkami zacházejte opatrně  
Tobolky neotvírejte a nedrťte  
Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 250 mg tobolky  
mofetil-mykofenolát

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
mofetil-mykofenolát

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu ve formě hydrochloridu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek dále obsahuje polysorbát 80, kyselinu citronovou, kyselinu chlorovodíkovou a chlorid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
4 injekční lahvičky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pouze pro intravenózní infuzi  
Před použitím je nutno přípravek rozpustit a naředit

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Připravený infuzní roztok nesmí být v kontaktu s pokožkou

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:  
Doba použitelnosti po naředění: 3 hodiny

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**NÁLEPKA INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
mofetil-mykofenolát  
Pouze pro intravenózní infuzi

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi  
mofetil-mykofenolát

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu ve 110 g prášku pro perorální suspenzi.  
5 ml připravené suspenze obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.  
Po přípravě je využitelný objem suspenze 160-165 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje aspartam (E 951) a methylparaben (E 218).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi

1 lahev, 1 adaptér na lahev a dvě odměrky pro perorální dávkování

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pro perorální podání po rozpuštění

Před použitím dobře protřepte

**Doporučuje se, aby suspenze byla připravena lékárníkem před výdejem přípravku pacientovi**

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Prášek pro přípravu suspenze nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou  
Zabraňte kontaktu pokožky s připravenou suspenzí

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Doba použitelnosti po naředení: 2 měsíce

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 1 g/5 ml

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### NÁLEPKA LAHVE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi  
mofetil-mykofenolát

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu ve 110 g prášku pro perorální suspenzi.  
5 ml připravené suspenze obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje aspartam (E 951) a methylparaben (E 218).

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pro perorální podání po rozpuštění

Před použitím dobře protřepte

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Prášek pro přípravu suspenze nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou  
Zabraňte kontaktu pokožky s připravenou suspenzí

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:  
Doba použitelnosti po naředění: 2 měsíce  
Použijte do

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 500 mg potahované tablety  
mofetil-mykofenolát

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

50 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Tablety nedrťte

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

S tabletami zacházejte opatrně

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (VČETNĚ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 500 mg potahované tablety  
mofetil-mykofenolát

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 150 (3 balení po 50) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Tablety nedrťte

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

S tabletami zacházejte opatrně

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 500 mg potahované tablety  
mofetil-mykofenolát

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

50 potahovaných tablet. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Tablety nedrťte

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

S tabletami zacházejte opatrně

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/96/005/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cellcept 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CellCept 500 mg tablety  
mofetil-mykofenolát

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **CellCept 250 mg tvrdé tobolky** mofetil-mykofenolát

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat
3. Jak se přípravek CellCept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CellCept uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá**

Přípravek CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných "imunosupresiva".

Přípravek CellCept se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny, srdce nebo játra.

Přípravek CellCept se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít provedený negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mofetil-mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení předtím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství a kojení“.

### **Neužívejte přípravek CellCept:**

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).
- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek CellCept užívat.

### **Upozornění a opatření**

Promluvte si přímo se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem CellCept:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím systémem, jako je žaludeční vřed
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek CellCept
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem dříve, než u Vás bude zahájena léčba přípravkem CellCept.

### **Účinky slunečního záření**

Přípravek CellCept snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

### **Děti**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože z dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti nelze určit doporučené dávkování pro tuto věkovou skupinu.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CellCept**

Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou rostlinné léčivé přípravky. To je proto, že přípravek CellCept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek CellCept.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete užívat přípravek CellCept:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém – podávané po transplantaci orgánů
- cholestyramin – užívá se k léčbě vysokého cholesterolu
- rifampicin – antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC)
- antacida nebo inhibitory protonové pumpy – užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení
- léky vázající fosfáty – užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin, ke snížení množství fosfátů, které se vstřebává do krve
- antibiotika – užívaná k léčbě bakteriálních infekcí
- isavuconazol – užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí
- telmisartan – užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku.

## Očkování

Pokud potřebujete být očkován(a) (živou očkovací látkou) během užívání přípravku CellCept, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkován(a).

V průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

## Přípravek CellCept s jídlem a pitím

Užití jídla nebo nápojů nemá žádný vliv na Vaši léčbu přípravkem CellCept.

## Antikoncepce u žen, které užívají přípravek CellCept

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku CellCept používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem CellCept
- během celé léčby přípravkem CellCept
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem CellCept.

O nevhodnější antikoncepci se poradte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci.

**Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko neúmyslného těhotenství. Kontaktujte svého lékaře ihned, jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapoměla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

## Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek CellCept

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste Vy nebo Vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem CellCept.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních léčích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- plánujete otěhotnět.
- u Vás nedošlo k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- jste měla intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek CellCept až do doby návštěvy lékaře.

### **Těhotenství**

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### **Kojení**

Pokud kojíte, neužívejte přípravek CellCept. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neřid'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek CellCept obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek CellCept užívá**

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Množství, které budete užívat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

### **Transplantace ledvin**

Dospělí

- První dávka se podává do 3 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 8 tobolek (2 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užijte 4 tobolky ráno a poté 4 tobolky večer.

Děti (od 2 do 18 let)

- Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.
- Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě tělesné výšky a hmotnosti dítěte (velikosti povrchu těla měřené v metrech čtverečních nebo "m<sup>2</sup>"). Doporučená dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> užívaná dvakrát denně.

### **Transplantace srdce**

Dospělí

- První dávka se podává do pěti dnů po transplantaci srdce.
- Denní dávka je 12 tobolek (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užijte 6 tobolek ráno a poté 6 tobolek večer.

#### Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci srdce.

### **Transplantace jater**

#### Dospělí

- První dávka perorálního přípravku CellCept Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci, a to teprve tehdy, až budete schopen(a) léky užívané ústy spolknout.
- Denní dávka je 12 tobolek (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 6 tobolek ráno a poté 6 tobolek večer.

#### Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci jater.

### **Užívání léku**

Tobolky polykejte vcelku a zapijte sklenicí vody.

- Tobolky nerozlamujte ani nedrťte.
- Neužívejte tobolky, které jsou rozbité nebo prasklé.

Dávejte pozor, aby se Vám žádný prášek z poškozené tobolky nedostal do očí nebo úst.

- Pokud k tomu přesto dojde, vypláchněte je velkým množstvím čisté vody.

Dávejte pozor, aby žádný prášek z poškozené tobolky nepřišel do kontaktu s kůží.

- Pokud k tomu přesto dojde, důkladně omyjte postiženou oblast mýdlem a vodou.

### **Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku CellCept, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku CellCept, než jste měl(a), poraďte se okamžitě se svým lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice. Totéž udělejte, pokud někdo jiný náhodně užije Váš lék. Vezměte s sebou balení léku.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CellCept**

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CellCept**

Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu přípravkem CellCept. Pokud léčbu ukončíte, může se zvýšit riziko odloučení transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:**

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížemi s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako jsou anafylaxe, angioedém).

## **Obvyklé problémy**

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

U dětí může častěji než u dospělých dojít k výskytu některých nežádoucích účinků. Ty zahrnují průjem, infekci, úbytek bílých krvinek nebo úbytek červených krvinek.

## **Boj s infekcí**

Přípravek CellCept snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce, infekce močového systému.

## **Rakovina lymfatických uzlin a kůže**

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem CellCept stejně jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunosupresiva), vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže.

## **Celkové nežádoucí účinky**

Mohou se u Vás objevit celkové nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolest (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, chřipkovité příznaky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

**Poruchy kůže**, jako jsou:

- akné, opary na rtech, pásový opar, zhrubění kůže, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

**Poruchy močového ústrojí**, jako jsou:

- krev v moči.

**Poruchy zažívacího systému a úst**, jako jsou:

- otoky dásní a vředy v ústech,
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku,
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení,
- jaterní poruchy,
- průjem, zácpa, pocit na zvracení (nevolnost), poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

**Poruchy nervového systému**, jako jsou:

- pocit závratí, ospalost nebo necitlivost,
- třes, svalové křeče, křeče,
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

**Poruchy srdce a krevních cév**, jako jsou:

- změny krevního tlaku, zrychlený srdeční rytmus a rozšíření krevních cév.

**Poruchy plic**, jako jsou:

- záněty plic, průdušek,
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost,
- výpotek na plicích nebo v hrudníku,
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

**Další poruchy**, jako jsou:

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.



### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek CellCept uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na krabičce za „Použitelné do:“.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek CellCept obsahuje**

– Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát.

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

– Pomocnými látkami jsou:

- CellCept tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K-90), magnesium-stearát
- Obal tobolky: želatina, indigokarmín (E 132), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný, šelak.

### **Jak přípravek CellCept vypadá a co obsahuje toto balení**

- CellCept tobolky jsou podlouhlé s jedním koncem modrým a druhým hnědým. Mají černý nápis "CellCept 250" vytištěný na víčku tobolky a "Roche" černě vytištěné na těle tobolky.
- Jsou k dispozici v krabičce po 100 nebo 300 tobolek (obojí v blistrech po 10 tobolek) nebo jako vícenásobné balení obsahující 300 (3 balení po 100) tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce:**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok mofetil-mykofenolát**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat
3. Jak se přípravek CellCept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CellCept uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Příprava léku

#### **1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá**

Přípravek CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných “imunosupresiva”.

Přípravek CellCept se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny nebo játra.

Přípravek CellCept se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít provedený negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mofetil-mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení předtím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství a kojení“.

##### **Nepoužívejte přípravek CellCept:**

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu, polysorbát 80 nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.

- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).
- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete přípravek CellCept používat.

### **Upozornění a opatření**

Promluvte si přímo se svým lékařem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem CellCept:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím systémem, jako je žaludeční vřed
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek CellCept
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než u Vás bude zahájena léčba přípravkem CellCept.

### **Účinky slunečního záření**

Přípravek CellCept snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

### **Děti**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem, protože bezpečnost a účinnost infuzí nebyla u dětských pacientů stanovena.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CellCept**

Řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou rostlinné léčivé přípravky. To je proto, že přípravek CellCept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek CellCept.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než začnete používat přípravek CellCept:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém – podávané po transplantaci orgánů
- cholestyramin – užívá se k léčbě vysokého cholesterolu
- rifampicin – antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC)
- léky vázající fosfáty – užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin, ke snížení množství fosfátů, které se vstřebává do krve
- antibiotika – užívaná k léčbě bakteriálních infekcí
- isavukonazol – užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí
- telmisartan – užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku.

### **Očkování**

Pokud potřebujete být očkován(a) (živou očkovací látkou) během používání přípravku CellCept, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkován(a).

V průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

### **Antikoncepce u žen, které užívají přípravek CellCept**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku CellCept používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem CellCept
- během celé léčby přípravkem CellCept
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem CellCept.

O nevhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko neúmyslného těhotenství. **Kontaktujte svého lékaře ihned, jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

### **Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek CellCept**

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste Vy nebo Vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem CellCept.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních léčích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- plánujete otěhotnět.
- u Vás nedošlo k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- jste měla intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek CellCept až do doby návštěvy lékaře.

### **Těhotenství**

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### **Kojení**

Pokud kojíte, nepoužívejte přípravek CellCept. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neřid'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek CellCept obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek CellCept užívá**

Přípravek CellCept je obvykle podáván lékařem nebo zdravotní sestrou v nemocnici. Podává se pomalou infuzí (kapačkou) do žíly.

### **Kolik se podává**

Množství, které budete dostávat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

#### **Transplantace ledvin**

Dospělí

- První dávka se podává během 24 hodin po transplantaci.
- Denní dávka je 2 g léku podané ve 2 oddělených dávkách.
- Ta Vám bude podána jako 1 g ráno a poté 1 g večer.

#### **Transplantace jater**

Dospělí

- První dávka se podává po transplantaci, jak nejdříve je to možné.
- Tento lék budete dostávat po dobu alespoň 4 dnů.
- Denní dávka je 2 g léku podané ve 2 oddělených dávkách.
- Ta Vám bude podána jako 1 g ráno a poté 1 g večer.
- Jakmile budete schopni(a) polykat, budete dostávat léky ústy.

### **Příprava léku**

Tento lék se dodává ve formě prášku. To vyžaduje smísení s glukózou před použitím. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám lék připraví a podají. Budou postupovat podle instrukcí v bodě 7 „Příprava léku“.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku CellCept, než jste měl(a)**

Pokud si myslíte, že jste dostal(a) příliš mnoho léku, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CellCept**

Pokud bude dávka přípravku CellCept vynechána, dostanete ji, jak nejdříve to bude možné. Vaše léčba pak bude pokračovat v obvyklém čase.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek CellCept**

Nepřestávejte používat přípravek CellCept, pokud Vám tak neřekne lékař. Pokud ukončíte svou léčbu, může dojít ke zvýšení rizika odloučení transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotní sestře – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:**

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížením s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako jsou anafylaxe, angioedém).

### **Obvyklé problémy**

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

### **Boj s infekcí**

Přípravek CellCept snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce, infekce močového systému.

### **Rakovina lymfatických uzlin a kůže**

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem CellCept stejně jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunosupresiva), vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže.

### **Celkové nežádoucí účinky**

Mohou se u Vás objevit celkové nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolest (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, chřipkovité příznaky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

### **Poruchy kůže, jako jsou:**

- akné, opary na rtech, zhrubění kůže, pásový opar, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

### **Poruchy močového ústrojí, jako jsou:**

- krev v moči.

### **Poruchy zažívacího systému a úst, jako jsou:**

- otoky dásní a vředy v ústech,
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku,
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení,
- jaterní poruchy,



- průjem, zácpa, pocit na zvracení (nevolnost), poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

#### **Poruchy nervového systému, jako jsou:**

- pocit ospalosti nebo necitlivost,
- třes, svalové křeče, křeče,
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

#### **Poruchy srdce a krevních cév, jako jsou:**

- změny krevního tlaku, krevní sraženiny, zrychlený srdeční rytmus,
- bolest, zarudnutí a rozšíření krevních cév v místě infuze.

#### **Poruchy plic, jako jsou:**

- záněty plic, průdušek,
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost,
- výpotek na plicích nebo v hrudníku,
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

#### **Další poruchy, jako jsou:**

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek CellCept uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“.
- Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Roztok po rozpuštění a zředění: uchovávejte při 15 °C - 30 °C.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek CellCept obsahuje**

- Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát. Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.
- Pomocnými látkami jsou: polysorbát 80, kyselina citronová, kyselina chlorovodíková, chlorid sodný.

### **Jak přípravek CellCept vypadá a co obsahuje toto balení**

- Přípravek CellCept se dodává jako bílý až téměř bílý prášek ve 20ml injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s šedivou gumovou zátkou z butylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastickým krytem.
- Naředěný roztok je nažloutlý.
- Dodává se v balení obsahujícím 4 injekční lahvičky.

## **7. Příprava léku**

### **Způsob a cesta podání**

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok neobsahuje antibakteriální ochrannou látku. Z tohoto důvodu musí být rozpuštění a ředění přípravku prováděno za aseptických podmínek.

Obsah jedné lahvičky přípravku CellCept 500 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok se rozpustí ve 14 ml 5% roztoku glukózy určené k intravenózní infuzi. K získání konečné koncentrace 6 mg/ml je třeba dalšího zředění 5% roztokem glukózy k intravenózní infuzi. K přípravě 1 g mofetil-mykofenolátu je tedy třeba obsah dvou lahviček s rozpuštěným naředěným obsahem (přibližně 2 x 15 ml) dále zředit, a to přidáním do 140 ml 5% roztoku glukózy k intravenózní infuzi. Pokud není infuzní roztok připraven těsně před podáním, je třeba zahájit jeho podávání nejpozději do 3 hodin od rozpuštění a zředění léčivého přípravku.

Dbejte na to, aby se připravený lék nedostal do Vašich očí.

- Pokud k tomu dojde, vypláchněte oči čistou vodou.

Dbejte na to, aby se připravený lék nedostal do kontaktu s kůží.

- Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasaženou oblast mýdlem a vodou.

CellCept 500 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se musí podávat formou intravenózní infuze. Rychlost infuze by měla být kontrolována tak, aby podávání trvalo 2 hodiny.

CellCept intravenózní roztok nesmí být nikdy podán formou rychlé nebo nárazové (bolusové) intravenózní injekce.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce:**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **CellCept 1 g/5 ml prášek pro perorální suspenzi** mofetil-mykofenolát

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat
3. Jak se přípravek CellCept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CellCept uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Příprava léku

#### **1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá**

Přípravek CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných “imunosupresiva”.

Přípravek CellCept se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny, srdce nebo játra.

Přípravek CellCept se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít provedený negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mofetil-mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení předtím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství a kojení“.

##### **Neužívejte přípravek CellCept:**

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná

- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).
- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek CellCept užívat.

### **Upozornění a opatření**

Promluvte si přímo se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem CellCept:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím systémem, jako je žaludeční vřed
- pokud máte vzácnou poruchu metabolismu zvanou „fenyktonurie“, která se dědí v rodinách
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek CellCept
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem dříve, než u Vás bude zahájena léčba přípravkem CellCept.

### **Účinky slunečního záření**

Přípravek CellCept snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

### **Děti**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože z dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti nelze určit doporučené dávkování pro tuto věkovou skupinu.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CellCept**

Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou rostlinné léčivé přípravky. To je proto, že přípravek CellCept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek CellCept.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete užívat přípravek CellCept:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém – podávané po transplantaci orgánů
- cholestyramin – užívá se k léčbě vysokého cholesterolu
- rifampicin – antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC)
- antacida nebo inhibitory protonové pumpy – užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení
- léky vázající fosfáty – užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin, ke snížení množství fosfátů, které se vstřebává do krve
  - antibiotika – užívaná k léčbě bakteriálních infekcí
  - isavukonazol – užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí
  - telmisartan – užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku.

### **Očkování**

Pokud potřebujete být očkován(a) (živou očkovací látkou) během užívání přípravku CellCept, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkován(a).

V průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

### **Přípravek CellCept s jídlem a pitím**

Užití jídla nebo nápojů nemá žádný vliv na Vaši léčbu přípravkem CellCept.

### **Antikoncepce u žen, které užívají přípravek CellCept**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku CellCept používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem CellCept
- během celé léčby přípravkem CellCept
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem CellCept.

O nevhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci.

**Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko neúmyslného těhotenství. Kontaktujte svého lékaře ihned, jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

### **Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek CellCept**

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste Vy nebo Vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem CellCept.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních lécích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- plánujete otěhotnět.
- u Vás nedošlo k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- jste měla intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek CellCept až do doby návštěvy lékaře.

### **Těhotenství**

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina

bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### **Kojení**

Pokud kojíte, neužívejte přípravek CellCept. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neřid'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku CellCept**

- CellCept obsahuje aspartam. Pokud trpíte vzácnou poruchou metabolismu nazývanou "fenyktonurie", sdělte to svému lékaři předtím, než začnete tento lék užívat.
- CellCept obsahuje sorbitol (určitý typ cukru). Pokud Vám někdy lékař řekl, že nesnášíte nebo nedokážete strávit některé cukry, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete tento lék užívat.

### **Přípravek CellCept obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek CellCept užívá**

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Množství, které budete užívat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

### **Transplantace ledvin**

Dospělí

- První dávka se podává do 3 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 10 ml suspenze (2 g léku) a podává se ve 2 oddělených dávkách.
- Vezměte si 5 ml suspenze ráno a poté 5 ml suspenze večer.

Děti (od 2 do 18 let)

- Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.
- Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě tělesné výšky a hmotnosti dítěte (velikosti povrchu těla měřené v metrech čtverečních nebo "m<sup>2</sup>"). Doporučená dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> užívaná dvakrát denně.

### **Transplantace srdce**

Dospělí

- První dávka se podává do pěti dnů po transplantaci srdce.
- Denní dávka je 15 ml suspenze (3 g léku) a podává se ve 2 oddělených dávkách.
- Vezměte si 7,5 ml suspenze ráno a poté 7,5 ml suspenze večer.



## Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci srdce.

## Transplantace jater

### Dospělí

- První dávka perorálního přípravku CellCept Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci, a to teprve tehdy, až budete schopen(a) lék podaný ústy spolknout.
- Denní dávka je 15 ml suspenze (3 g léku) a podává se ve 2 oddělených dávkách.
- Vezměte si 7,5 ml suspenze ráno a poté 7,5 ml suspenze večer.

### Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci jater.

## Příprava léku

Tento lék se dodává ve formě prášku. Ten je nutné před použitím promíchat s purifikovanou (čištěnou) vodou. Lékárník Vám obvykle lék připraví. Pokud si jej potřebujete připravit sám(sama), přečtěte si bod 7 “Příprava léku”.

## Podávání léku

K odměření dávky potřebujete odměrku a adaptér na lahev, které se dodávají spolu s lékem.

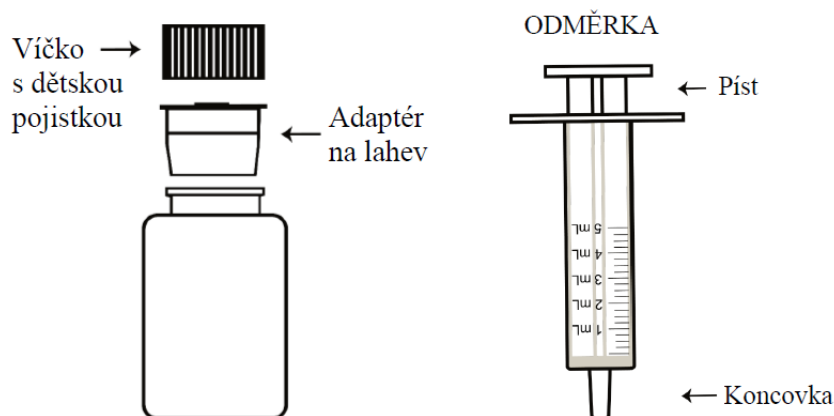
Zabraňte vdechnutí prášku. Rovněž zabraňte, aby se Vám dostal na kůži, nebo do úst či nosu.

Dbejte na to, aby se Vám připravený lék nedostal do očí.

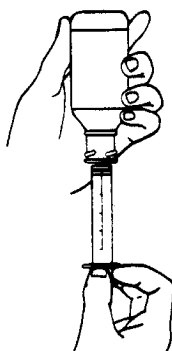
- Pokud k tomu dojde, vypláchněte si oči čistou vodou.

Dbejte na to, aby připravený lék nepřišel do kontaktu s kůží.

- Pokud k tomu dojde, důkladně omyjte zasaženou plochu mýdlem a vodou.



1. Před každým použitím protřepejte uzavřenou lahev po dobu 5 vteřin.
2. Odstraňte víčko s dětskou pojistkou.
3. Vezměte odměrku a zatlačte píst zcela dolů ke koncovce odměrky.
4. Poté vsuňte koncovku odměrky pevně do otvoru v adaptéru na lahev.
5. Obráťte vše (lahev i odměrku – viz obrázek níže) dnem vzhůru.



6. Pomalu vytahujte píst.  
Pokračujte ve vytahování, dokud není v odměrce požadované množství léku.
7. Obrátte vše opět zpět do původní pozice (dnem dolů).  
Odměrku držte za její tělo a opatrně ji vytáhněte z adaptéru na lahev. Adaptér na lahev by měl na lahvi zůstat.  
Konec odměrky vložte do úst a lék spolkněte.  
Při spolknutí **nemíchejte** lék s žádnou další tekutinou. Po každém použití uzavřete lahev pevně víčkem s dětskou pojistkou.
8. Bezprostředně po použití rozeberte odměrku a opláchněte ji pod tekoucí vodou. Nechte ji před dalším použitím oschnout na vzduchu.  
Odměrku **nevyvařujte**. K čištění **nepoužívejte** tampóny s obsahem rozpouštědel. K vysušení **nepoužívejte** hadříky ani tampóny.

Pokud obě odměrky ztratíte nebo poškodíte, obraťte se na lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, kteří Vám poradí, jak máte přípravek dále užívat.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku CellCept, než jste měl(a)**

Pokud užijete více přípravku CellCept, než jste měl(a), porad'te se okamžitě se svým lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice. Totéž udělejte, pokud někdo jiný náhodou užije Váš lék. Vezměte s sebou balení léku.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CellCept**

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CellCept**

Bez doporučení lékaře léčbu přípravkem CellCept nepřerušujte. Pokud Vaši léčbu ukončíte, může dojít ke zvýšení rizika odloučení Vašeho transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:**

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížemi s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako jsou anafylaxe, angioedém).

#### Obvyklé problémy

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

U dětí může častěji než u dospělých dojít k výskytu některých nežádoucích účinků. Ty zahrnují průjem, infekci, úbytek bílých krvinek nebo úbytek červených krvinek.

#### Boj s infekcí

Přípravek CellCept snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce, infekce močového systému.

#### Rakovina lymfatických uzlin a kůže

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem CellCept stejně jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunopresiva), vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže.

#### Celkové nežádoucí účinky

Mohou se u Vás objevit celkové nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolest (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, chřipkovité příznaky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

**Poruchy kůže**, jako jsou:

- akné, opary na rtech, pásový opar, zhrubění kůže, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

**Poruchy močového ústrojí**, jako jsou:

- krev v moči.

**Poruchy zažívacího systému a úst**, jako jsou:

- otoky dásní a vředy v ústech,
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku,
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení,
- jaterní poruchy,
- průjem, zácpa, pocit na zvracení (nevolnost), poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

**Poruchy nervového systému**, jako jsou:

- pocit závratí, ospalost nebo necitlivost,
- třes, svalové křeče, křeče,
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

### **Poruchy srdce a krevních cév, jako jsou:**

- změny krevního tlaku, zrychlený srdeční rytmus a rozšíření krevních cév.

### **Poruchy plic, jako jsou:**

- záněty plic, průdušek,
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiektázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost,
- výpotek na plicích nebo v hrudníku,
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

### **Další poruchy, jako jsou:**

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek CellCept uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a nálepce lahve za „Použitelné do:“.
- Doba použitelnosti připravené perorální suspenze jsou dva měsíce. Přípravek nesmí být používán po uplynutí této doby.
- Prášek pro perorální suspenzi: uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Připravená suspenze: uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek CellCept obsahuje**

- Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát. Jedna lahvička obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu.
- Pomocnými látkami jsou sorbitol, koloidní bezvodý oxid křemičitý, dihydrát natrium-citrátu, sojový lecithin, ovocné aroma, xanthanová klovatina, aspartam\*(E 591), methylparaben (E 218), kyselina citronová. Přečtěte si také odstavec „Důležité informace o některých složkách přípravku CellCept“ v bodu 2.

\*obsahuje ekvivalent fenylalaninu v množství 2,78 mg/5 ml suspenze.

### **Jak přípravek CellCept vypadá a co obsahuje toto balení**

- Každá lahev obsahuje 35 g mofetil-mykofenolátu ve 110 g prášku pro perorální suspenzi. Rekonstituujte s 94 ml purifikované vody. Po rekonstituci je objem suspenze 175 ml, využitelný objem je 160-165 ml. 5 ml rekonstituované suspenze obsahuje 1 g mofetil-mykofenolátu.
- V balení je také adaptér na lahev a dvě odměrky pro perorální dávkování.

## 7. Příprava léku

Lék Vám obvykle připraví Váš lékárník. Pokud si jej potřebujete připravit sám (sama), postupujte podle následujících instrukcí:

Zabraňte vdechnutí prášku. Rovněž zabraňte, aby se Vám nedostal na kůži, nebo do úst či nosu.

Dbejte na to, aby se Vám připravený lék nedostal do očí.

- Pokud k tomu dojde, vypláchněte si oči čistou vodou.

Dbejte na to, aby připravený lék nepřišel do kontaktu s kůží.

- Pokud k tomu dojde, důkladně omyjte zasaženou plochu mýdlem a vodou.

1. Poklepejte několikrát na spodní stranu uzavřené lahve, abyste uvolnil(a) usazený prášek.
2. Odměřte 94 ml purifikované vody v odměrném válci.
3. Přidejte přibližně polovinu celkového množství purifikované vody do lahve.
  - Poté uzavřenou lahev dobře protřepejte po dobu asi 1 minuty.
4. Přidejte zbytek vody.
  - Poté uzavřenou lahev opět dobře protřepejte po dobu další minuty.
5. Odstraňte víčko s dětskou pojistkou a nasad'te adaptér na hrdlo lahve.
6. Poté uzavřete lahev pevně víčkem s dětskou pojistkou.
  - To zajistí správnou pozici adaptéru a víčka s dětskou pojistkou na lahvi.
7. Napište datum použitelnosti připraveného léku na nálepku lahve.
  - Připravený lék lze použít do 2 měsíců.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### 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

**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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **CellCept 500 mg potahované tablety** mofetil-mykofenolát

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat
3. Jak se přípravek CellCept užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CellCept uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek CellCept a k čemu se používá**

Přípravek CellCept obsahuje mofetil-mykofenolát.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných “imunosupresiva”.

Přípravek CellCept se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny, srdce nebo játra.

Přípravek CellCept se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CellCept užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít provedený negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mofetil-mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení předtím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství a kojení“.

##### **Neužívejte přípravek CellCept:**

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6)
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mofetil-mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).

- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek CellCept užívat.

### **Upozornění a opatření**

Promluvte si přímo se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem CellCept:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím systémem, jako je žaludeční vřed
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek CellCept
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem dříve, než u Vás bude zahájena léčba přípravkem CellCept.

### **Účinky slunečního záření**

Přípravek CellCept snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

### **Děti**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože z dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti nelze určit doporučené dávkování pro tuto věkovou skupinu.

### **Další léčivé přípravky a přípravek CellCept**

Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou rostlinné léčivé přípravky. To je proto, že přípravek CellCept může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek CellCept.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete užívat přípravek CellCept:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém – podávané po transplantaci orgánů
- cholestyramin – užívá se k léčbě vysokého cholesterolu
- rifampicin – antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC)
- antacida nebo inhibitory protonové pumpy – užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení
- léky vázající fosfáty – užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin, ke snížení množství fosfátů, které se vstřebává do krve
- antibiotika – užívaná k léčbě bakteriálních infekcí
- isavukonazol – užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí
- telmisartan – užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku.

### **Očkování**

Pokud potřebujete být očkován(a) (živou očkovací látkou) během užívání přípravku CellCept, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkován(a).



V průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem CellCept a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

### **Přípravek CellCept s jídlem a pitím**

Užití jídla nebo nápojů nemá žádný vliv na Vaši léčbu přípravkem CellCept.

### **Antikoncepce u žen, které užívají přípravek CellCept**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku CellCept používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem CellCept
- během celé léčby přípravkem CellCept
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem CellCept.

O nevhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci.

**Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko neúmyslného těhotenství. Kontaktujte svého lékaře ihned, jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

### **Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek CellCept**

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste Vy nebo Vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem CellCept.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních léčích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- plánujete otěhotnět.
- u Vás nedošlo k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- jste měla intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek CellCept až do doby návštěvy lékaře.

### **Těhotenství**

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina

bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### **Kojení**

Pokud kojíte, neužívejte přípravek CellCept. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek CellCept má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoliv nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neřid'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

### **Přípravek CellCept obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek CellCept užívá**

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Množství, které budete užívat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

### **Transplantace ledvin**

Dospělí

- První dávka se podává do 3 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 4 tablety (2 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užijte 2 tablety ráno a poté 2 tablety večer.

Děti (od 2 do 18 let)

- Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.
- Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě tělesné výšky a hmotnosti dítěte (velikosti povrchu těla měřené v metrech čtverečních nebo "m<sup>2</sup>"). Doporučená dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> užívaná dvakrát denně.

### **Transplantace srdce**

Dospělí

- První dávka se podává do 5 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 6 tablet (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užijte 3 tablety ráno a poté 3 tablety večer.

Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci srdce.

## Transplantace jater

### Dospělí

- První dávka perorálního přípravku CellCept Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci, a to teprve tehdy, až budete schopen(a) spolknout léky podané ústy.
- Denní dávka je 6 tablet (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užijte 3 tablety ráno a poté 3 tablety večer.

### Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku CellCept u dětských pacientů po transplantaci jater.

## Užívání léku

- Tablety polykejte vcelku a zapijte sklenicí vody.
- Tablety nerozlamujte ani nedrťte.

### Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku CellCept, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku CellCept, než jste měl(a), porad'te se okamžitě se svým lékařem nebo jděte do nejbližší nemocnice. Totéž udělejte, pokud někdo jiný náhodně užije Váš lék. Vezměte s sebou balení léku.

### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CellCept

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CellCept

Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu přípravkem CellCept. Pokud léčbu ukončíte, může se zvýšit riziko odloučení transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:**

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížemi s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako jsou anafylaxe, angioedém).

### Obvyklé problémy

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

U dětí může častěji než u dospělých dojít k výskytu některých nežádoucích účinků. Ty zahrnují průjem, infekci, úbytek bílých krvinek nebo úbytek červených krvinek.

### Boj s infekcí

Přípravek CellCept snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce, infekce močového systému.

## **Rakovina lymfatických uzlin a kůže**

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem CellCept stejně jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunosupresiva), vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže.

### **Celkové nežádoucí účinky**

Mohou se u Vás objevit obvyklé nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolest (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, chřipkovité příznaky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

### **Poruchy kůže, jako jsou:**

- akné, opary na rtech, pásový opar, zhrubění kůže, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

### **Poruchy močového ústrojí, jako jsou:**

- krev v moči.

### **Poruchy zažívacího systému a úst, jako jsou:**

- otoky dásní a vředy v ústech,
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku,
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení,
- jaterní poruchy,
- průjem, zácpa, pocit na zvracení (nevolnost), poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

### **Poruchy nervového systému, jako jsou:**

- pocit závratí, ospalost nebo necitlivost,
- třes, svalové křeče, křeče,
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

### **Poruchy srdce a krevních cév, jako jsou:**

- změny krevního tlaku, zrychlený srdeční rytmus a rozšíření krevních cév.

### **Poruchy plic, jako jsou:**

- záněty plic, průdušek,
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost,
- výpotek na plicích nebo v hrudníku,
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

### **Další poruchy, jako jsou:**

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek CellCept uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek CellCept potahované tablety obsahuje

- Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát. Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.
- Pomocnými látkami jsou:
  - CellCept tablety: mikrokrytalická celulóza, povidon (K-90), sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát.
  - Potah tablety: hypromelóza, hyprolóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol 400, hlinitý lak indigokarmínu (E 132), červený oxid železitý (E 172).

### Jak přípravek CellCept vypadá a co obsahuje toto balení

- CellCept tablety jsou levandulové barvy a oválného tvaru. Je na nich vyraženo “CellCept 500“ na jedné straně a “Roche” na druhé straně.
- Jsou dostupné v balení po 50 tabletách (blistry po 10) nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 150 tablet (3 balení po 50). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.