

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten

CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten on ensin liuotettava ja sitten laimennettava 5-prosenttiseen glukoosi-infuusionesteeseen ennen antamista potilaalle (ks. kohta 6.6).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten on vaihtoehtoinen lääkemuo-
tooraalisille CellCept-muodoille (kapseli, tabletti ja jauhe oraalisuspensiota varten). Sitä voi käyttää enintään 14 päivän ajan. CellCept 500 mg infuusionesteen annostus tulisi aloittaa 24 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta.

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

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

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

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

Vanhusten (> 65-vuotiaat) annostus: suositusannos vanhuksille, joille on tehty munuaisen- tai maksansiirto, on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa: vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) CellCeptin annos ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa lukuun ottamatta aikaa välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Vastaavaa tietoa ei ole vakavaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista maksansiirtopotilaista.

Käyttö vaikeassa maksan vajaatoiminnassa: annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaissiirännäispotilailla, joilla on vaikea maksaparenkyymsairaus.

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

4.3 Vasta-aiheet

CellCeptin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8). Tästä syystä CellCept on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille tai mykofenolihapolle. CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten on kontraindisoitu potilaille, jotka saavat allergisia reaktioita Polysorbaatti 80:stä.

CellCept on vasta-aiheinen imettävillä naisilla (ks. kohta 4.6).

Käyttö raskauden aikana ja ehkäisyn tarve, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Immuunijärjestelmän liian voimakas suppressio saattaa herkistää infektiolle, kuten opportunistisille ja kuolemaan johtaville infektiolle sekä sepsikselle (ks. kohta 4.8).

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

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

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

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

CellCeptin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei tule suositella, koska tätä yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu.

Kolestyramiinin on havaittu laskevan mykofenolihapon AUC-arvoja huomattavasti. CellCeptiä on näin ollen annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavia lääkevalmisteita, koska CellCeptin teho saattaa heiketä. Enterohepaattista kiertokulkua voi jossakin määrin esiintyä laskimonsisäisen CellCept-annostuksen jälkeen.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

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

Enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet: varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska CellCeptin teho saattaa heikentyä.

Siklosporiini A: mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %.

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

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: CellCeptin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

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

Sirolimuusi: CellCeptin ja siklosporiini A:n samanaikainen annostelu munuaisensiirtopotilailla laski mykofenolihapon pitoisuutta 30-50 % verrattuna potilaisiin, jotka saivat yhdistelmähoitona sirolimuusia ja saman annoksen CellCeptiä (ks. myös kohta 4.4)

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

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli: mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

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

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

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

Aikuisilla ja lapsilla sevelameerin ja CellCeptin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C_{max} - ja AUC_{0-12} -arvoja vastaavasti 30 % ja 25 %. Näiden tietojen perusteella sevelameeria ja muita kalsiumia sisältämättömiä fosfaatinsitojia pitäisi antaa 2 tuntia CellCeptin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voitaisiin minimoida.

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

4.6 Raskaus ja imetys

CellCept-lääkitystä ei pidä aloittaa, ennen kuin raskaus on poissuljettu (negatiivinen raskaustesti). Luotettavaa ehkäisyä on noudatettava ennen CellCept-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua (ks. kohta 4.5). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tullessa raskaaksi.

CellCeptiä ei suositella käytettäväksi raskauden aikana ja sitä tulisi käyttää ainoastaan silloin, kun sopivampia hoitovaihtoehtoja ei ole tarjolla. CellCeptiä tulee antaa raskaana oleville naisille vain tapauksissa, joissa lääkkeen tuoma hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön kohdistuva riski. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja CellCeptin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Synnynnäisiä epämuodostumia mm. korvan epämuodostumia (epänormaalisti muodostunut tai puuttuva ulko-/välikorva) on kuitenkin raportoitu potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana CellCeptille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoiton osana. Tarkkoja tietoja CellCeptin käytöstä raskaana olevilla

~~naisilla ei ole.~~ Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imettävillä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisistä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi CellCept on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lääkkeen farmakodynaamisesta profiilista ja raportoiduista haittavaikutuksista päätellen vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ovat epätodennäköisiä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa:

CellCeptin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4). CellCept 500 mg infuusionesteen annostukseen liittyvän haittavaikutusprofiilin on todettu olevan yhteneväinen oraalisen CellCeptin yhteydessä havaittavan haittavaikutusprofiilin kanssa.

Maligniteetit:

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. CellCept-yhdistelmähoido ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista (ks. kohta 4.4). Kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa 0,6 %:lla munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ihosyövän (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyvyys oli 3,6 % CellCeptillä hoidetuilla potilailla; muun tyyppisiä maligniteetteja esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Opportunisti-infektiot:

Kaikilla siirrännäispotilailla on lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski, joka nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilalla, jotka saivat CellCeptiä (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, Herpes simplex ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Vanhuksset (yli 65-vuotiaat):

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

Muut haittavaikutukset:

Tämän kohdan haittavaikutustiedot perustuvat oralisesti annattavan CellCeptin käyttökokemukseen munuaisensiirtopotilailla. Kokemukset maksansiirtopotilaiden haittavaikutuksista on saatu antamalla CellCeptiä ensin laskimonsisäisesti 14 vuorokautta ja tämän jälkeen oralisesti. Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät CellCeptin käyttöön, ja joita raportoitiin $\geq 1/10$:lla ja $\geq 1/100 - < 1/10$:lla CellCept-lääkitystä saaneista munuaisen- ja

maksansiirtopotilaista kontrolloiduissa, kliinisissä lääketutkimuksissa (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g päivässä), on listattu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät CellCeptiin käytettäessä sitä yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa, ja joita raportoitiin kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen- ja maksansiirtopotilailla.

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmissä on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$), ei tietoa (ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Infektiot	Erittäin yleinen	Sepsis, gastrointestinaalinen kandidiaasi, virtsatietulehdus, herpes simplex, herpes zoster
	Yleinen	Pneumonia, influenssa, hengityselinten tulehdus, respiratorinen moniliaasi, gastrointestinaalinen tulehdus, kandidiaasi, gastroenteriitti, tulehdus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sinuiitti, ihon sieni-infektio, ihon hiivasienitauti, emättimen kandidiaasi, nuha
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Ihosityöpä, hyvänlaatuinen ihokasvain
Veren ja immunestjärjestelmän häiriöt	Erittäin yleinen	Leukopenia, trombosytopenia, anemia
	Yleinen	Pansytopenia, leukosytoosi
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Asidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, anoreksia
Psykkiset häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Depressio, epänormaali ajattelu, unettomuus
Hermoston häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Kouristus, hypertonia, vapina, uneliaisuus, päänsärky, tuntoharha, makuhäiriö
Sydänhäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Takykardia
Verisuonistohäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Hypotensio, hypertensio
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Nesteen kertyminen keuhkopussiin, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Erittäin yleinen	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	Yleinen	Gastrointestinaalinen verenvuoto, vatsakalvotulehdus, suolentukkeuma, koliitti, mahahaava, pohjukaissuolihaava, gastriitti, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat
Maksa- ja sappihäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Hepatiitti
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Kutina, akne, alopesia

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Ödeema, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Maksaentsyymien nousu, veren kreatiniinin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu, veren urean nousu, veren alkaalisen fosfaatin nousu, painonlasku

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 501:tä potilasta (2 g CellCeptiä vuorokaudessa) munuaissiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g CellCeptiä laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Perifeeriseen laskimonsisäiseen infuusioon liittyviä haittavaikutuksia olivat flebiitti ja tromboosi, joita kumpaakin havaittiin 4 %:lla laskimonsisäisellä CellCeptillä hoidetuista potilaista.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen:

Haittavaikutustyypit, joita on havaittu CellCeptin markkinoilletulon jälkeen, ovat samanlaisia kuin kontrolloiduista munuais- ja maksansiirtotutkimuksista raportoidut. Muita markkinoilletulon jälkeen esiintulleita haittavaikutuksia tiedossa olevine esiintyvyyksineen (suluissa) ovat:

Ruoansulatuskanava: koliitti (mukaan lukien sytomegaloviruskoliitti) ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), haimatulehdus ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) ja suolinukan atrofia.

Puolustusmekanismien häiriöt: vakavia hengenvaarallisia infektioita, kuten aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakteeritulehdus. Agranulosytoosia ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu; sen vuoksi CellCeptiä käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksittäisiä raportteja on saatu aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä CellCeptillä hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan.

Yliherkkyys: Yliherkkyysreaktioita, mukaanlukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

Symynnäiset häiriöt: [Katso lisätietoa kohdasta 4.6.](#)

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo*-synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäisen annon jälkeen mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi, MPA:ksi. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin. Emoyhdisteen eli mykofenolaattimofetiilin määrä on systeemisesti mitattavissa plasmasta laskimonsisäisen infuusion aikana. Suun kautta annetun annoksen jälkeen pitoisuus jää kuitenkin alle määritysrajan (0,4 mikrog/ml).

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

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyylitransferaasin vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi.

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

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml.

Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja C_{max} noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3-6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen. Annettaessa munuaisensiirtopotilaille heti siirtoleikkauksen jälkeen 1 g CellCept-infuusionestettä kaksi kertaa vuorokaudessa, todettiin mykofenolihapon AUC-arvojen vastaavan oraalisen annostuksen jälkeen havaittavia arvoja. Annettaessa maksansiirtopotilaille laskimonsisäisesti 1 g CellCeptiä kaksi kertaa vuorokaudessa ja tämän jälkeen 1,5 g CellCeptiä suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, todettiin mykofenolihapon AUC-arvojen vastaavan munuaisensiirtopotilailla arvoja, jotka havaittiin annostuksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa.

Munuaisen vajaatoiminta:

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28-75 % korkeampi vaikeasta, kroonisesta munuaisen vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) kuin terveillä

vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3-6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievistä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Vastaavaa tietoa ei ole vakavaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista maksansiirtopotilaista.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta:

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot olivat sen sijaan 2-3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. CellCeptin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta:

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

Vanhukset (≥ 65-vuotiaat):

CellCeptin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannoksella 2 g vuorokaudessa munuaisensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

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

Katso kohta 4.6.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten:
polysorbaatti 80
sitruunahappo
vetykloridihappo
natriumkloridi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten: 3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten: Säilytä alle 30°C.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusionesteen (6 mg/ml) valmistaminen

CellCept 500 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten ei sisällä antibakteerista säilytysainetta. Siksi kuiva-aineen liuottaminen ja sen laimentaminen on tehtävä aseptisesti.

CellCept-infusioneste valmistetaan kaksivaiheisesti: ensimmäisessä vaiheessa kuiva-aine liuotetaan 5-prosenttiseen glukoosi-infusionesteeseen ja toisessa vaiheessa konsentraatti laimennetaan 5-prosenttiseen glukoosi-infusionesteeseen. Yksityiskohtaiset ohjeet valmistamisesta, ks. alla:

Vaihe 1

- a. 1 g:n mykofenolaattimofetiiliannoksen valmistamiseen käytetään kaksi CellCept 500 mg infuusiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa. Liuota kummankin injektiopullon sisältö injisoimalla siihen 14 ml 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä.
- b. Ravista injektiopulloja kevyesti niin, että kuiva-aine liukenee ja kehittyy vaaleankeltainen neste.
- c. Tarkasta liuos mahdollisen hiukkasmuodostuksen tai värinmuutoksen varalta ennen edelleen laimentamista. Hävitä injektiopullo, jos havaitset hiukkasmuodostusta tai värinmuutosta.

Vaihe 2

- a. Laimenna kahden injektiopullon sisältö eli liuotettu infuusiokuiva-aine (noin 2 x 15 ml) edelleen 140 ml:aan 5-prosenttista glukoosi-infusionestettä. Infusionesteen lopullinen mykofenolaattimofetiilipitoisuus on 6 mg/ml.
- b. Tarkasta liuos mahdollisen hiukkasmuodostuksen tai värinmuutoksen varalta. Hävitä infusioneste, jos havaitset hiukkasmuodostusta tai värinmuutosta.

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

Mykofenolaattimofetiilin on todettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Siksi on vältettävä CellCept 500 mg infuusiokuiva-aineen sekä -nesteeseen suoraa iho- tai limakalvokosketusta. Jos lääkeainetta joutuu iholle tai limakalvoille, on altistunut kohta pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Silmät huuhdellaan pelkällä vedellä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14. helmikuuta 1996

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 14. helmikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

| [19.10.2007](#)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>