

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CellCept 1 g/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä:

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

Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat): CellCept 1 g:n/5 ml oraalisuspension suositusannos on 600 mg/m² annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g/10 ml oraalisuspensiota). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät kuten reaktion vaikeusasteen.

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

Käyttö sydämensiirron yhteydessä:

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

Lapset: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä:

Aikuiset: Laskimonsisäisesti annettavaa CellCeptiä tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava CellCept aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen

eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Lapset: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

Vanhukset (≥ 65-vuotiaat): Suositusannos vanhuksille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa munuaisensiirtopotilaille ja 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen- tai maksansiirtopotilaille.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa: Vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) CellCeptin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa lukuun ottamatta aikaa välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta.

Käyttö vaikeassa maksan toimintahäiriössä: Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksaparenkymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta maksaparenkymisairaudesta.

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. CellCept-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

Huomio

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

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 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

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

CellCept-hoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa 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 ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$) 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 influenssarokotussuositukset.

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

CellCept on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi teoreettisin perustein vältettävä potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiiniguaniini-fosforibosyyli 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.

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

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. Munuaistiehyeissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Magnesium- ja alumiinihydroksidia sisältävät antasidit: mykofenolaattimofetiilin imeytymisen on todettu heikentyvän, kun sitä annetaan samanaikaisesti antasidien kanssa.

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

Enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet: varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää CellCeptin tehoa.

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

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: CellCeptin samanaikainen anto ei 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 fosfaatsitojen 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 fosfaatsitoja 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 kohta 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 tulleen 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 yhdistelmähoidon osana. Tarkkoja tietoja CellCeptin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 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).

Maligniteetit:

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät CellCeptiä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. CellCept-yhdistelmähoito 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 siirännäispotilailla 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 maksansiirtopotilailla, 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, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat):

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2-18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyyppit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g CellCeptiä kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektiota esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

Vanhukset (≥ 65-vuotiaat):

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

Muut haittavaikutukset:

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät CellCeptin käyttöön ja joita raportoitiin ≥1/10:lla ja ≥1/100 - <1/10:lla CellCept-lääkitystä saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaista kontrolloiduissa, kliinisissä lääketutkimuksissa (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g päivässä), on listattu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät CellCeptin käyttöön, ja joita raportoitiin kliinisissä lääketutkimuksissa sellaisilla CellCept-lääkitystä saaneilla munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä yhdistettynä siklosporiiniin ja kortikosteroideihin.

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmissä on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: erittäin yleinen (≥1/10); yleinen (≥1/100 - <1/10); melko harvinainen (≥1/1000 - <1/100), harvinainen (≥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		Adverse drug reactions
Infektiot	Erittäin yleinen	Sepsis, gastrointestinaalinen kandidiaasi, virtsatie-tulehdus, 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 imunestejärjestelmän häiriöt	Erittäin yleinen	Leukopenia, trombosytopenia, anemia
	Yleinen	Pansytopenia, leukosytoosi
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Aaidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, kihti, anoreksia

Elinjärjestelmä		Adverse drug reactions
Psykykkiset häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Agitaatio, sekavuustila, depressio, ahdistuneisuus, epänormaali ajattelu, unettomuus
Hermoston häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Kouristus, hypertonia, vapina, uneliaisuus, myasteeninen oireyhtymä, heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, makuhäiriö
Sydänhäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Takykardia
Verisuonistohäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Hypotensio, hypertensio, vasodilataatio
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Nesteen kertyminen keuhkopussiin, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuskanavanhäiriöt	Erittäin yleinen	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	Yleinen	Gastrointestinaalinen verenvuoto, vatsakalvotulehdus, suolentukkeuma, koliitti, mahahaava, pohjukaissuolihaava, gastriitti, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, röyhtäily
Maksa- ja sappihäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Hepatiitti, keltaisuus, hyperbilirubinemia
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Ihon hypertrofia, kutina, akne, alopesia
Tuki- ja liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Erittäin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisluntoiset 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 fosfataasin nousu, painonlasku

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 501:tä potilasta (2 g CellCeptiä vuorokaudessa) munuaissiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g CellCeptiä vuorokaudessa) sydänsiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g CellCeptiä laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen:

Haittavaikutustyyppit, joita on havaittu CellCeptin markkinoilletulon jälkeen, ovat samanlaisia kuin kontrolloiduista munuaisen-, sydämen- 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.

Synnynäiset 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

Oraalisen annon jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. CellCeptin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen

hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittelyyn. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon C_{max} -arvo) havaittiin 40 %:n pieneneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole systeemisesti mitattavissa plasmasta. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

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

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin 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 (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

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

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

Munuaisen vajaatoiminta:

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28-75 % korkeampi vaikeasta, kroonisesta munuaisten 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. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta:

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen 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.

Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat):

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat CellCeptiä 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

Vanhukset (≥ 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 immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti CellCeptiä (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyliestradiolia (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 vuorokausiannoksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen terapeuttisella suositusannostuksella 3 g vuorokaudessa.

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

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 vuorokausiannoksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen terapeuttisella suositusannoksella 3 g vuorokaudessa. 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 ja noin 0,3-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen terapeuttisella suositusannoksella 3 g vuorokaudessa sydämensiirtopotilailla. 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 napatyränä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g vuorokaudessa munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannoksella 3 g vuorokaudessa.

Katso kohta 4.6.

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n vuorokausiannoksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannoksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (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 1 g:n/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten:

sorbitoli

vedetön kolloidinen piidioksidi

natriumsitraatti

soijalesitiini

sekahedelmä-aromiaine

ksantaanikumi

aspartaami* (E 951)

metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)

vedetön sitruunahappo

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

CellCept-jauhe: 2 vuotta.

Käyttövalmis suspensio: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Jokainen pullo sisältää 110 g jauhetta oraalisuspensiota varten. Valmiin suspension tilavuus on 175 ml, joka vastaa 160-165 ml:n käyttötilavuutta. Mukana on tulppa, johon kaksi pakkaukseen kuuluvaa ruiskua sopivat.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mykofenolaattimofetiilin on todettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Siksi jauheen hengittämistä sekä suoraa iho- tai limakalvoskosketusta tai käyttövalmiin suspension suoraa ihokosketusta on vältettävä. Jos lääkeainetta joutuu iholle tai limakalvoille, on altistunut kohta pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Silmät huuhdellaan pelkällä vedellä.

On suositeltavaa, että CellCept 1 g:n/5 ml oraalisuspensio valmistetaan apteekissa ennen potilaalle antamista.

Suspension valmistaminen

1. Kopauta suljettua pulloa useaan kertaan, jotta jauhe irtoaa pullon seinämistä.
2. Mittaa 94 ml puhdistettua vettä mittalasiin.
3. Lisää pulloon noin puolet puhdistetun veden kokonaismäärästä ja ravista suljettua pulloa hyvin noin minuutin ajan.
4. Lisää loput vedestä ja ravista suljettua pulloa hyvin vielä noin minuutin ajan.
5. Poista lapsiturvallinen korkki ja työnnä tulppa pullonkaulaan.
6. Sulje pullo tiukasti korkilla. Tämä varmistaa tulpan paikalleen asettumisen ja korkin lapsiturvallisuuden.
7. Merkitse käyttövalmiin suspension "Käytettävä ennen" -päivämäärä pullon etikettiin (käyttövalmiin suspension kesto aika on kaksi kuukautta).

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

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/>