

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Alungite, de culoare albastru/maron, marcate cu „CellCept 250” pe capac și „Roche” pe corp, ambele marcaje fiind de culoare neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CellCept este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejecției acute de grefă la pacienții adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani) cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de către medici specialiști, calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Adulți

Transplant renal

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

Transplant cardiac

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Transplant hepatic

Tratamentul cu micofenolat de mofetil intravenos trebuie administrat în primele 4 zile după transplantul hepatic, iar micofenolatul de mofetil administrat oral trebuie început imediat ce acesta poate fi tolerat. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an până la 18 ani)

Informațiile privind doza la copii și adolescenți de la acest punct se aplică tuturor formelor farmaceutice orale din gama medicamentelor cu micofenolat de mofetil, după caz. Diferitele forme farmaceutice orale nu trebuie substituite fără supraveghere clinică.

Doza recomandată inițial de micofenolat de mofetil pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, cardiac și hepatic este de 600 mg/m² (din aria suprafeței corporale (ASC)), administrată oral, de două ori pe zi (doză inițială zilnică totală nu depășește 2 g, sau 10 ml de suspensie orală).

Doza și forma farmaceutică trebuie individualizate pe baza evaluării clinice. Dacă doza inițială recomandată este bine tolerată dar nu se realizează o imunosupresie adecvată clinic la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și hepatic, doza poate fi crescută la 900 mg/m² ASC de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 3 g, sau 15 ml de suspensie orală). La pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g, sau 10 ml de suspensie).

Pulberea pentru suspensie orală de micofenolat de mofetil trebuie utilizată la acei pacienți care nu pot înghiți capsule și comprimate și/sau cu o ASC mai mică de 1,25 m² datorită riscului crescut de sufocare. La pacienții cu ASC de 1,25 până la 1,5 m² se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). La pacienții cu ASC mai mare de 1,5 m² se pot prescrie capsule sau comprimate de micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru acestea trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza recomandată de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, și de 1,5 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic, este adecvată pentru utilizare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boală severă a parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Adulți

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării tratamentului. Nu există motive pentru ajustarea dozei după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Măsurile obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, capsulele nu trebuie deschise sau sfărâmate, pentru a evita inhalarea sau contactul direct dintre piele sau mucoase și pulberea conținută în capsule. Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

4.3 Contraindicații

- CellCept nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la acest medicament (vezi pct. 4.8).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejețul de transplant (vezi pct 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv CellCept, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament.

Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirus (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea tratamentului, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează micofenolat de mofetil săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul absolut de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce AEP este necunoscut. AEP poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. La pacienții care au efectuat un transplant, modificări ale tratamentului cu micofenolat de mofetil pot fi făcute doar sub atență supravegheare, pentru a minimaliza riscul de rejecție al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil a fost asociată cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv cazuri rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie a tractului gastro-intestinal. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul este un inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatiche ale micofenolatului și eficacitatea sa (vezi și pct. 4.5).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi de asemenea pct. 4.5).

Monitorizarea terapeutică

Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejektului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care există interacțiune).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Informațiile foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată a următoarelor evenimente adverse la pacienții cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare:

- limfoame și alte malignități, în special boală limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac.
- tulburări hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu transplant cardiac. Aceasta se aplică copiilor cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu recipienții de transplant hepatic/renal pediatric.
La pacienții care iau tratament cu micofenolat de mofetil trebuie recoltată o hemoleucogramă completă cu formulă, în prima lună recoltată săptămânal, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar în primul an de tratament. Dacă apare neutropenia, poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.
Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă gravă a aparatului digestiv.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, tratamentul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejektul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil

înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asocieră cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronoconjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatice a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovir, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când au fost administrate, concomitent cu micofenolat de mofetil, antiacide cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol, s-a observat scăderea expunerii la

AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratelor de rețet de transplant sau ratelor de pierdere a greței la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de către micofenolatul de mofetil. În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, se anticipează o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30-50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolatul de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de micofenolat de mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției greței. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolatul de mofetil.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse în cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AMFG și ganciclovirului. Nu se anticipează modificări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere micofenolat de mofetil și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacodinamia și farmacocinetica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF (ASC_{0-12h}) de 18% până la 70%. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelurilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat de mofetil pentru menținerea eficacității clinice, atunci când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi în C_{max} și ASC_{0-12h} ale AMF de 30% și respectiv 25%, atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (de exemplu rejetul grefei). Cu toate acestea, este recomandat să se administreze micofenolat de mofetil cu cel puțin o oră înainte sau trei ore după administrarea de sevelamer pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date referitoare la administrarea micofenolatului de mofetil concomitent cu alți agenți de legare a fosfatului în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus, ASC și C_{max} ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere cu tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze multiple de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții cu transplant hepatic cărora li s-a administrat tacrolimus. Cu toate acestea, la

pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolat de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

Vaccinuri cu virusuri vii inactivate

Vaccinurile cu virusuri vii inactivate nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imun afectat. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8-10 zile mai târziu după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8-10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8-10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 până la 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat de mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil.

- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 până la 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv raportări de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida;
- Anomalii renale.

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate arată că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, tratamentul este contraindicat la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza datelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile efectuate la animale au evidențiat că micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor din spermă nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolatului de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tratamentul poate cauza somnolență, confuzie, amețală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării de micofenolat de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 1 Reacții adverse în studii care investighează tratamentul cu micofenolat de mofetil la adulți și adolescenți, sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritrocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Stare confuzională	Stare confuzională	Stare confuzională
Depresie	Depresie	Depresie	Depresie
Insomnie	Insomnie	Insomnie	Insomnie
Agitație	Agitație	Agitație	Agitație
Anxietate	Anxietate	Anxietate	Anxietate
Gândire anormală	Gândire anormală	Gândire anormală	Gândire anormală
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestizie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerații bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactat-dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiuni maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani provenite de la pacienții cu transplant renal și transplant cardiac nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o “deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemă, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat de mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse au fost evaluate într-un studiu clinic pe termen lung, în care au fost recrutați 33 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil în doză de 23 mg/kg, de două ori pe zi. În general, profilul de siguranță la acești 33 de pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulții cu alogrefe de organe solide.

Observații similare au fost formulate într-un alt studiu clinic, care a recrutat 100 de pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani. Tipul și frecvența reacțiilor adverse la pacienții cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m², până la 1 g/m², de două ori pe zi, au fost, comparabile cu cele observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi. Un rezumat al celor mai frecvente reacții adverse care au apărut este prezentat în tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 2 Rezumatul reacțiilor adverse observate mai frecvent în studii care investighează micofenolatul de mofetil la 100 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal (doza stabilită în funcție de vârstă/suprafață corporală [600 mg/m², până la 1 g/m² de două ori pe zi.]

Reacția adversă (MedDRA)	<6 ani (n=33)	6-11 ani (n=34)	12-18 ani (n=33)
Aparate, sisteme și organe			
Infecții și infestări	Foarte frecvente (48,5%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (51,5%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Leucopenie	Foarte frecvente (30,3%)	Foarte frecvente (29,4%)	Foarte frecvente (12,1%)
Anemie	Foarte frecvente (51,5%)	Foarte frecvente (32,4%)	Foarte frecvente (27,3%)
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente (87,9%)	Foarte frecvente (67,6%)	Foarte frecvente (30,3%)
Vărsături	Foarte frecvente (69,7%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (36,4%)

Pe baza datelor limitate provenite din subgrupuri (adică 33 din cei 100 de pacienți) a existat o frecvență mai ridicată pentru diareea severă (frecvență, 9,1%) și candidoza cutaneo-mucoasă (foarte frecvență, 21,2%) la copii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu grupul de copii și adolescenți cu vârstă mai mare, la care nu au fost raportate cazuri de diaree severă (0,0%), și candidoza cutaneo-mucoasă a fost frecvență (7,5%).

Revizuirea literaturii medicale disponibilă la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și cardiac, arată că tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții adulți, copii și adolescenți după transplantul renal.

Datele foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată, la pacienții cu vârsta sub 6 ani comparativ cu pacienții mai în vârstă, a următoarelor reacții adverse (vezi pct. 4.4):

- limfoame și alte malignități, în special tulburare limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac
- boli hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu vârsta sub 6 ani, cu transplant cardiac, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic/renal
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.

Pacienții cu vârsta sub 2 ani cu transplant renal pot prezenta un risc mai mare de infecții și evenimente respiratorii comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare. Cu toate acestea, aceste date trebuie interpretate cu precauție din cauza unui număr foarte limitat de raportări de după punerea pe piață referitoare la aceiași pacienți care suferă de infecții multiple.

În cazul unor efecte adverse nedorite, poate fi considerată necesară clinic scăderea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului.

Vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții

(inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Rapoartele privind supradozarea cu micofenolat de mofetil au provenit din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. În marea majoritate a acestor cazuri, nu au fost raportate evenimente adverse sau acestea au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului, și au avut un rezultat favorabil. Cu toate acestea, în timpul experienței ulterioare punerii pe piață, au fost observate evenimente adverse grave izolate, inclusiv un caz letal.

Se anticipează că o supradozare a micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de micofenolat de mofetil trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se anticipează ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și extensiv și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic, fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejektului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza ASC a AMF, este de 94% față de cea a micofenolatului de mofetil administrat intravenos. Alimentele

nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea, $C_{\max}$ a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

Distributie

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6 - 12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale $C_{\max}$ cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate, 93% din doza administrată regăsindu-se în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializați. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari de AMFG (> 100 μg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicamentease (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoforme OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugați. Proteina 1 de rezistență plurimedicamenteasă (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metaboliții acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării micofenolatului de mofetil concomitent cu ciclosporină, se

constată o reducere a expunerii la micofenolat și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 pacienți/grup), ASC medii ale AMF la pacienții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la voluntarii sănătoși sau la pacienții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medie a AMFG după administrarea unei doze unice a fost de 3–6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă decât la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau la voluntarii sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea de doze multiple de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului grefat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat post-transplant, ASC_{0-12h} medie a AMF a fost comparabilă cu cea observată post-transplant la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. ASC_{0-12h} medie a AMFG a fost de 2 – 3 ori mai mare decât la pacienții post-transplant fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronidare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimului hepatic. Efectele bolilor hepatice asupra acestor procese depind probabil de tipul de boală. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Pacienții copii și adolescenți

La 33 pacienți copii și adolescenți cu alogrefă renală s-a stabilit că doza anticipată care asigură o ASC_{0-12h} pentru AMF cel mai apropiată de nivelul de expunere țintă de $27,2 \text{ oră} \cdot \text{mg/l}$ a fost de 600 mg/m^2 iar dozele calculate pe baza ASC estimată au redus variabilitatea interindividuală (coeficientul de variație, (CV %)) cu aproximativ 10%. Astfel, stabilirea dozei este preferată mai mult pe baza ASC decât stabilirea dozei pe baza greutateii corporale.

Parametrii farmacocinetici au fost evaluați pentru un număr mai mic de 55 copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an și 18 ani) cu transplant renal, cărora li s-a administrat oral micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m^2 până la 1 g/m^2 , de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC pentru AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant, așa cum este prezentat în tabelul 3, de mai jos. Valorile ASC pentru AMF în perioada imediat următoare și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă la copii și adolescenți.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, un studiu în regim deschis privind siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală a inclus 7 pacienți copii și adolescenți evaluabili, care urmau tratament concomitent cu ciclosporină și corticosteroizi. A fost estimată doza preconizată pentru a obține o expunere de $58 \text{ mg} \cdot \text{oră/l}$ în perioada stabilă post-transplant. Media $\pm$ DS a ASC_{0-12} (ajustată la o doză de 600 mg/m^2) a fost de $47,0 \pm 21,8 \text{ mg} \cdot \text{oră/l}$, $C_{\max}$ ajustată a fost de $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$, cu o durată mediană până la concentrația maximă de 0,75 ore. Prin urmare, pentru a atinge valoarea țintă a ASC_{0-12} de $58 \text{ mg} \cdot \text{oră/l}$, în perioada tardivă post-transplant ar fi fost necesară la populația de studiu o doză în intervalul $740\text{-}806 \text{ mg/m}^2$ de două ori pe zi.

O comparație a valorilor ASC ale AMF normalizate în funcție de doză (până la 600 mg/m²) la 12 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal cu vârsta sub 6 ani la 9 luni post-transplant cu aceste valori la 7 pacienți copii și adolescenți cu transplant hepatic [vârsta mediană 17 luni (interval: 10-60 luni la înrolare)] la 6 luni și perioada post-transplant a evidențiat că, la aceeași doză, valorile ASC au fost în medie cu 23% mai mici la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant renal. Acest lucru este în concordanță cu necesitatea unei doze mai mari la pacienții adulți cu transplant hepatic, comparativ cu pacienții adulți cu transplant renal, pentru a obține aceeași expunere.

La pacienții adulți cu transplant cărora li se administrează aceeași doză de micofenolat de mofetil, există o expunere a AMF similară la pacienții cu transplant renal și pacienții cu transplant cardiac. În conformitate cu similaritatea stabilită la expunerea la AMF între pacienții copii și adolescenți cu transplant renal și pacienții adulți cu transplant renal la dozele lor respective aprobate, datele existente permit concluzia că expunerea la AMF la doza recomandată va fi similară la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și pacienții adulți cu transplant cardiac.

Tabelul 3 Parametri FC medii ai AMF post-transplant (renal), calculați în funcție de vârstă și timp

Grupul de vârstă (n)		C _{max} mg/l ^A ajustată media ± DS	ASC ₀₋₁₂ oră·mg/l ajustată mean ± DS (Î) ^A
Ziua 7			
<6 ani	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 ani	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 ani	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ani	(141)		27,2±11,6
Luna a 3-a			
<6 ani	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 ani	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 ani	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ani	(104)		50,3±23,1
Luna a 9-a			
<6 ani	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 ani	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 ani	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valoarea p ^B		0,004	-
<2 ani ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ani	(70)		53,5±18,3

ASC_{0-12h}= aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la ultima concentrație determinată la 12 ore ; Î=interval de încredere; C_{max}=concentrația maximă; AMF=acid micofenolic; DS=deviație standard; n=număr de pacienți;

^A În grupul de vârstă cu copii și adolescenți, C_{max} și ASC_{0-12h} sunt ajustate la o doză de 600 mg/m² (intervale de încredere (Î) 95% pentru ASC_{0-12h} doar la Ziua 7); în grupul de vârstă cu adulți, ASC_{0-12h} este ajustată la o doză de 1 g.

^B Valoarea p reprezintă valorile p combinate pentru cele trei grupe majore de vârstă cu copii și adolescenți și este menționată numai dacă este semnificativă (p <0,05).

^C Grupul de vârstă <2-ani este un subgrup al grupului de vârstă <6-ani: nu s-au efectuat comparații statistice.

^D n=20.

^E Datele pentru un pacient nu au fost disponibile din cauza unei erori de eșantionare.

^F n=16.

Vârstnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului de mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și a contraceptivelor orale combinate care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li s-a administrat alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de aproximativ 2 – 3 ori mai mare (ASC sau $C_{\max}$) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 2 g/zi și de 1,3 – 2 ori mai mare (ASC sau $C_{\max}$) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 3 g/zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică, de exemplu inhibiția sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepure în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică decât 0,5 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și aproximativ 0,3 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei clinice recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că substanța activă AMF, poate reprezenta un risc pentru apele subterane filtrate prin intermediul malurilor râului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor CellCept
amidon de porumb pregelatinizat
croscarmeloză sodică
povidonă (K-90)
stearat de magneziu

Învelișul capsulelor
gelatină
indigotină (E 132)
oxid galben de fer (E 172)
oxid roșu de fer (E 172)
dioxid de titan (E 171)
oxid negru de fer (E 172)
hidroxid de potasiu
shellac

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere folie termosudată din PVC/aluminiu

CellCept 250 mg capsule: O cutie de carton conține 100 capsule (în blistere a câte 10 capsule)
 O cutie de carton conține 300 capsule (în blistere a câte 10 capsule)
 Ambalaje multiple conținând 300 capsule (3 cutii a câte 100)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/001 CellCept (100 capsule)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 capsule)
EU/1/96/005/007 CellCept (300 capsule (3x100) ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Februarie 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 Martie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține micofenolat de mofetil 500 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții adulți cărora li se efectuează transplant alogen renal sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de către medici specialiști calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

PRECAUȚIE: ADMINISTRAREA INTRAVENOASĂ A CELLCEPT NU TREBUIE EFECTUATĂ PRIN INJECTARE INTRAVENOASĂ RAPIDĂ SAU ÎN BOLUS.

Doze

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă reprezintă o alternativă de administrare pentru formele de CellCept cu administrare orală (capsule, comprimate filmate și pulbere pentru suspensie orală) și poate fi administrat timp de maximum 14 zile. Prima doză de CellCept (micofenolat de mofetil) 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrată în primele 24 de ore după efectuarea transplantului.

Adulți

Transplant renal

Doza recomandată de micofenolat de mofetil pentru administrare perfuzabilă la pacienții cu transplant renal este de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

Transplant hepatic

Doza recomandată de micofenolat de mofetil pentru administrare perfuzabilă la pacienții cu transplant hepatic este de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Trebuie continuată administrarea intravenoasă a micofenolatului de mofetil în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic, iar administrarea orală a micofenolatului de mofetil trebuie începută imediat ce poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este 1,5 g de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate a administrării soluției perfuzabile de micofenolat de mofetil la copii și adolescenți. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică în cazul administrării soluției perfuzabile de micofenolat de mofetil la pacienții cu transplant renal și hepatic. Prin urmare, indicațiile de administrare la copii și adolescenți sunt acoperite numai de formele farmaceutice cu administrare orală din gama medicamentelor pe bază de micofenolat de mofetil.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza recomandată de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal sau hepatic este adecvată pentru utilizare la vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și $1,73$ m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Adulți

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării tratamentului. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

După reconstituire, până la obținerea concentrației de 6 mg/ml, micofenolat de mofetil 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă lentă, cu o durată de 2 ore, într-o venă periferică sau centrală (vezi pct. 6.6).

Măsuri obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Întrucât micofenolatul mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, trebuie evitat contactul direct al pulberii sau al soluțiilor preparate de micofenolat de mofetil 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă cu pielea sau mucoasele. Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- CellCept nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la acest medicament (vezi pct. 4.8).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către pacienții care sunt alergici la polisorbit 80.
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejetul de transplant (vezi pct 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv CellCept, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirus (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolat de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea

simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea tratamentului, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează micofenolat de mofetil săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul absolut de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce AEP este necunoscut. AEP poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. La pacienții care au efectuat un transplant, modificări ale tratamentului cu micofenolat de mofetil pot fi făcute doar sub atentă supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată, sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil a fost asociată cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv cazuri rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie a tractului gastrointestinal. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul este un inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatice ale micofenolatului și eficacitatea sa (vezi și pct. 4.5). După administrarea intravenoasă a micofenolatului de mofetil se anticipează realizarea, într-o anumită proporție, a circuitului enterohepatic.

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi de asemenea pct. 4.5).

Monitorizarea terapeutică

Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care există interacțiune).

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, tratamentul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienți de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolatul de mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze

spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul în polisorbata

Acest medicament conține 25 mg polisorbata 80 per fiecare flacon. Polisorbataii pot determina reacții alergice.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronocjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatice a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovir, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de către micofenolatul de mofetil.

În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, se anticipează o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30 - 50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG/AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare

inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de micofenolat de mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolatul de mofetil.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse în cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AMFG și ganciclovirului. Nu se anticipează modificări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere micofenolat de mofetil și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacodinamia și farmacocinetica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF (ASC_{0-12h}) de 18% până la 70%. De aceea, se

recomandă monitorizarea nivelurilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat de mofetil pentru menținerea eficacității clinice, atunci când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi în $C_{\max}$ și ASC_{0-12h} ale AMF de 30% și respectiv 25%, atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (de exemplu rejecul grefei). Cu toate acestea, este recomandat să se administreze micofenolat de mofetil cu cel puțin o oră înainte sau trei ore după administrarea de sevelamer pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date referitoare la administrarea micofenolatului de mofetil concomitent cu alți agenți de legare a fosfatului în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus, ASC și $C_{\max}$ ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere cu tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze multiple de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții cu transplant hepatic cărora li s-a administrat tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolat de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

Vaccinuri cu virusuri vii inactivate

Vaccinurile cu virusuri vii inactivate nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imun afectat. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejecul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8-10 zile mai după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8-10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8-10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Paciente trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 până la 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat de mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 până la 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv rapoarte de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida;
- Anomalii renale.

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate arată că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, tratamentul este contraindicat la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza datelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tratamentul poate cauza somnolență, confuzie, amețală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării de micofenolat de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal și hepatic.

Tabelul 1 Reacții adverse în studii care investighează tratamentul cu micofenolat de mofetil la adulți și adolescenți sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic
Aparate, sisteme și organe		
	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări		
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Acidoză	Frecvente	Frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemie	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice		
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic
Aparate, sisteme și organe		
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace		
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare		
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic
Aparate, sisteme și organe		
Ulcerații bucale	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare		
Creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		
Acnee	Frecvente	Frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Artralgie	Frecvente	Frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic
Aparate, sisteme și organe		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Reacțiile adverse care pot fi atribuite perfuziei intravenoase periferice au fost flebita și tromboza, ambele observate la 4% dintre pacienții tratați cu CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiuni maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani provenite de la pacienții cu transplant renal nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o “deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat de mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Rapoartele privind supradorea cu micofenolat de mofetil au provenit din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. În marea majoritate a acestor cazuri, nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, reacțiile se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

Se anticipează că o supradozare a micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de micofenolat de mofetil trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se anticipează ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă, micofenolatul de mofetil este metabolizat rapid și complet în metabolitul său activ, AMF. În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice. Micofenolatul de mofetil poate fi decelat sistemic în timpul perfuziei intravenoase; cu toate acestea, după administrarea orală acesta este sub limita decelabilă (0,4 μg/ml). De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6 – 12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și

valori ale $C_{\max}$ cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate, 93% din doza administrată regăsindu-se în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializați. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari de AMFG (> 100 μg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu circuitul enterohepatic al medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicamentease (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoforme OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugăți. Proteina 1 de rezistență plurimedicamenteasă (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metaboliții acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării micofenolatului de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Echivalența cu formele farmaceutice orale

Valorile ASC ale AMF obținute după administrarea intravenoasă a 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, în faza precoce post-transplant sunt comparabile cu cele observate după administrarea orală a 1 g micofenolat de mofetil, de două ori pe zi. La pacienții cu transplant hepatic, administrarea intravenoasă a 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi, urmată de cea orală a 1,5 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi a avut ca rezultat valori ASC ale AMF similare celor determinate la pacienții cu transplant renal cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 pacienți/grup), ASC medii ale AMF la pacienții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la voluntarii sănătoși sau la pacienții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medie a AMFG după administrarea unei doze unice a fost de 3 – 6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă decât la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau la voluntarii sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea de doze multiple de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului greșat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat post-transplant, ASC_{0-12h} medie a AMF a fost comparabilă cu cea observată post-transplant la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. ASC_{0-12h} medie a AMFG a fost de 2 – 3 ori mai mare decât la pacienții post-transplant fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronidare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimului hepatic. Efectele bolilor hepatice asupra acestor procese depind probabil de tipul de boală. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Vârstnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului de mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și a contraceptivelor orale combinate care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li s-a administrat alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinică a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de aproximativ 2 – 3 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 2 g/zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică, de exemplu inhibiția sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și

hidrocefalie), iar la iepure în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică decât 0,5 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g pe zi (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei de 2 g pe zi. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că substanța activă AMF, poate reprezenta un risc pentru apele subterane filtrate prin intermediul malurilor râului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

polisorbat 80

acid citric

acid clorhidric

clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat sau administrat simultan prin același cateter cu alte medicamente administrate intravenos sau asocieri de soluții perfuzabile.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: 3 ani.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă: Dacă soluția perfuzabilă nu este preparată imediat înainte de administrare, administrarea soluției perfuzabile trebuie să înceapă în decurs de 3 ore după reconstituirea și diluarea medicamentului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Soluția reconstituită și soluția perfuzabilă: A se păstra la temperaturi între 15 – 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de 20 ml din sticlă transparentă de tip I cu dop de culoare gri din cauciuc butilic și capsă de siguranță din aluminiu cu capac tip „flip-off” din plastic. CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este disponibil în cutii care conțin câte 4 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției perfuzabile (6 mg/ml)

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține conservant cu proprietăți antibacteriene; de aceea, reconstituirea și diluarea produsului trebuie efectuate în condiții aseptice.

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie preparată în două etape: în prima etapă se efectuează reconstituirea cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%, iar în a doua se diluează cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%. În continuare sunt descrise detaliat etapele preparării produsului:

Etapa 1

- a. Pentru prepararea fiecărei doze de 1 g se utilizează câte 2 flacoane de CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Se reconstituie conținutul fiecărui flacon injectând în fiecare dintre ele câte 14 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%.
- b. Se agită ușor flacoanele pentru dizolvarea pulberii, obținându-se o soluție de culoare gălbuie.
- c. Înainte de a dilua în continuare, se examinează cu atenție soluția din flacoane pentru a observa existența unor particule nedizolvate sau a unor modificări de culoare. Dacă se observă particule sau modificări de culoare, flaconul trebuie aruncat.

Etapa 2

- a. Se diluează în continuare soluția preparată din cele două flacoane (aproximativ 2 x 15 ml) în 140 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Concentrația finală a soluției obținute este de 6 mg/ml micofenolat de mofetil.
- b. Se examinează cu atenție soluția perfuzabilă pentru a observa existența unor particule sau modificări de culoare. Dacă se observă astfel de particule sau modificări de culoare, soluția perfuzabilă trebuie aruncată.

Dacă soluția perfuzabilă nu este preparată imediat înainte de administrare, administrarea soluției perfuzabile trebuie să înceapă în decurs de 3 ore după reconstituirea și diluarea medicamentului. A se păstra soluția la temperaturi între 15 – 30 °C.

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementărilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Februarie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 Martie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține micofenolat de mofetil 35 g în 110 g pulbere pentru suspensie orală. 5 ml suspensie reconstituită conțin micofenolat de mofetil 1 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții adulți și copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani) cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de către medici specialiști, calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Adulți

Transplant renal

Tratamentul cu 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g), de exemplu 5 ml suspensie orală de 2 ori pe zi.

Transplant cardiac

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Transplant hepatic

Tratamentul cu micofenolat de mofetil intravenos trebuie administrat în primele 4 zile după transplantul hepatic, iar micofenolatul de mofetil administrat oral trebuie început imediat ce acesta poate fi tolerat. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an până la 18 ani)

Informațiile privind doza la copii și adolescenți de la acest punct se aplică tuturor formelor farmaceutice orale din gama medicamentelor cu micofenolat de mofetil, după caz. Diferitele forme farmaceutice orale nu trebuie substituite fără supraveghere clinică.

Doza recomandată inițial de micofenolat de mofetil pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, cardiac și hepatic este de 600 mg/m² (din aria suprafeței corporale (ASC)) administrată oral, de două ori pe zi (doză inițială zilnică totală nu depășește 2 g, sau 10 ml de suspensie orală).

Doza și forma farmaceutică trebuie individualizate pe baza evaluării clinice. Dacă doza inițială recomandată este bine tolerată dar nu realizează o imunosupresie adecvată clinic la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și hepatic, aceasta poate fi crescută la o doză de 900 mg/m² ASC, de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 3 g sau 15 ml de suspensie orală). La pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g sau 10 ml de suspensie).

Pulberea pentru suspensie orală de micofenolat de mofetil trebuie utilizată la acei pacienți care nu pot înghiți capsule și comprimate și/sau cei cu ASC sub 1,25 m² datorită riscului crescut de sufocare. La pacienții cu ASC de 1,25 până la 1,5 m² se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). La pacienții cu ASC mai mare de 1,5 m² se pot prescrie capsule sau comprimate de micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru acestea trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Tabelul de mai jos prezintă, pentru diferite valori ale ASC, conversia dozei (mg) în volum (ml) utilizând dispenserul oral.

Tabelul 1 Conversia dozei (mg) în volum (ml) a suspensiei (1 g/ 5 ml) utilizând dispenserul oral

600 mg/m ² valoarea dozei			900 mg/m ² valoarea dozei		
Aria suprafeței corporale a copilului (m ²) ^A	Doza totală care trebuie administrate de două ori pe zi		Aria suprafeței corporale a copilului (m ²) ^A	Doza totală care trebuie administrată de două ori pe zi	
	mg	ml (cu dispenserul oral)		mg	ml (cu dispenserul oral)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 ^B
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 ^B
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 ^B

Tabelul prezintă dozele și volumele calculate teoretic pentru cele două scheme de dozare. Deoarece dispenserul oral are gradații doar de 0,25 ml (corespunzând unei creșteri a dozei de 50 mg), volumul în ml a fost rotunjit la cea mai apropiată gradație.

^Ape baza formulei Mosteller pentru calcularea ariei suprafeței corporale (ASC):

$$ASC (m) = \sqrt{\frac{\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)}}{3600}} \quad ASC (m^2) = \sqrt{(\text{Înălțime (cm)} \times \text{Greutate (kg)})/3600}$$

^BDozele de peste 5 ml vor fi compuse din două recoltări, de cel puțin 1 ml fiecare. Dacă este posibil, treceți la forma farmaceutică solidă orală pentru cei care sunt capabili să înghită.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza recomandată de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, și de 1,5 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic, este adecvată pentru utilizare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boală severă a parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Adulți

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării tratamentului. Nu există motive pentru ajustarea dozei după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Notă: Dacă este necesar, CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală se poate administra și prin sondă nazogastrică, minim numărul 8, după numerotația franceză (diametrul interior de minimum 1,7 mm).

Măsuri obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, trebuie să se evite atât inhalarea sau contactul direct dintre piele sau mucoase și pulbere, cât și contactul direct al pielii cu suspensia reconstituită. Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- CellCept nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la acest medicament (vezi pct. 4.8).

- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejetul de transplant (vezi pct 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv CellCept, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirus (nefropatia asociată virusului BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea tratamentului, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează micofenolat de mofetil săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul absolut de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce AEP este necunoscut. AEP poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. La pacienții care au efectuat un transplant, modificări ale tratamentului cu micofenolat de mofetil pot fi făcute doar sub atentă supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil a fost asociată cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv cazuri rare de ulcerăție, hemoragie sau perforație a tractului gastrointestinal. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul este un inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, teoretic, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se modifică terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatice ale micofenolatului și eficacitatea sa (vezi și pct. 4.5).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală conține aspartam. De aceea, trebuie avută grijă dacă CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală este administrat la pacienții cu fenilcetonurie (vezi pct. 6.1).

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi de asemenea pct. 4.5).

Acest medicament conține sorbitol. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Monitorizarea terapeutică

Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care există interacțiuni).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Informațiile foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată a următoarelor evenimente adverse la pacienții cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare:

- limfoame și alte malignități, în special boală limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac.
- tulburări hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu transplant cardiac. Aceasta se aplică copiilor cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu recipientii de transplant hepatic/renal pediatric.
La pacienții care iau tratament cu micofenolat de mofetil trebuie recoltată o hemoleucogramă completă cu formulă, în prima lună recoltată săptămânal, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar în primul an de tratament. Dacă apare neutropenia, poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.
Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă gravă a aparatului digestiv.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, tratamentul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolatul de mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul de parahidroxibenzoat de metil

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil (E218) care poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronocjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatice a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovir, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când au fost administrate, concomitent cu micofenolat de mofetil, antiacide cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol, s-a observat scăderea expunerii la AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratelor de rețet de transplant sau ratelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de către micofenolatul de mofetil.

În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, se anticipează o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30 - 50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMF /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatice ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de micofenolat de mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolat de mofetil.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse în cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AMFG și ganciclovirului. Nu se anticipează modificări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere micofenolat de mofetil și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacocinetica și farmacodinamia contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF (ASC_{0-12h}) de 18% până la 70%. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelurilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat de mofetil pentru menținerea eficacității clinice, atunci când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi în C_{max} și ASC_{0-12h} ale AMF de 30% și respectiv 25%, atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (de exemplu rejetul grefei). Cu toate acestea, este recomandat să se administreze micofenolat de mofetil cu cel puțin o oră înainte sau trei ore după administrarea de sevelamer pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date referitoare la administrarea micofenolatului de mofetil concomitent cu alți agenți de legare a fosfatului în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus, ASC și $C_{\max}$ ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere cu tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze multiple de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții cu transplant hepatic cărora li s-a administrat tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolat de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

Vaccinuri cu virusuri vii inactivate

Vaccinurile cu virusuri vii inactivate nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imun afectat. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetele de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8 - 10 zile mai după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 - 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 - 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Paciente trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 până la 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat de mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 până la 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv rapoarte de malformații congenitale multiple la copiii pacientelor expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida;
- Anomalii renale.

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate arată că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, tratamentul este contraindicat la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza datelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea

administrării micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tratamentul poate cauza somnolență, confuzie, amețală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării de micofenolat de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 2 Reacții adverse în studii care investighează tratamentul cu micofenolat de mofetil la adulți și adolescenți sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerații bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactat- dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei de novo a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiuni maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani provenite de la pacienții cu transplant renal și transplant cardiac nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o “deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemă, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat de mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse au fost evaluate într-un studiu clinic pe termen lung, în care au fost recrutați 33 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil în doză de 23 mg/kg, de două ori pe zi. În general, profilul de siguranță la acești 33 de pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulții cu alogrefe de organe solide.

Observații similare au fost formulate într-un alt studiu clinic, care au recrutat 100 de pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani. Tipul și frecvența reacțiilor

adverse la pacienții cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m², până la 1 g/m², de două ori pe zi, au fost, comparabile cu cele observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi. Un rezumat al celor mai frecvente reacții adverse care au apărut este prezentat în tabelul 3, de mai jos:

Tabelul 3 Rezumatul reacțiilor adverse observate mai frecvent în studii care investighează micofenolatul de mofetil la 100 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal (doza stabilită în funcție de vârstă/suprafață corporală [600 mg/m², până la 1 g/m² de două ori pe zi.]

Reacția adversă (MedDRA)	<6 ani (n=33)	6-11 ani (n=34)	12-18 ani (n=33)
Aparate, sisteme și organe			
Infecții și infestări	Foarte frecvente (48,5%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (51,5%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Leucopenie	Foarte frecvente (30,3%)	Foarte frecvente (29,4%)	Foarte frecvente (12,1%)
Anemie	Foarte frecvente (51,5%)	Foarte frecvente (32,4%)	Foarte frecvente (27,3%)
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente (87,9%)	Foarte frecvente (67,6%)	Foarte frecvente (30,3%)
Vărsături	Foarte frecvente (69,7%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (36,4%)

Pe baza datelor limitate provenite din subgrupuri (adică 33 din cei 100 de pacienți) a existat o frecvență mai ridicată pentru diareea severă (frecvență, 9,1%) și candidoza cutaneo-mucoasă (foarte frecvență, 21,2%) la copii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu grupul de copii și adolescenți cu vârstă mai mare, la care nu au fost raportate cazuri de diaree severă (0,0%), și candidoza cutaneo-mucoasă a fost frecvență (7,5%).

Revizuirea literaturii medicale disponibilă la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și cardiac, arată că tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții adulți, copii și adolescenți după transplantul renal.

Datele foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată, la pacienții cu vârsta sub 6 ani comparativ cu pacienții mai în vârstă, a următoarelor reacții adverse (vezi pct. 4.4):

- limfoame și alte malignități, în special tulburare limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac
- boli hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu vârsta sub 6 ani, cu transplant cardiac, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic/renal
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.

Pacienții cu vârsta sub 2 ani cu transplant renal pot prezenta un risc mai mare de infecții și evenimente respiratorii comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare. Cu toate acestea, aceste date trebuie interpretate cu precauție din cauza unui număr foarte limitat de raportări de după punerea pe piață referitoare la aceiași pacienți care suferă de infecții multiple.

În cazul unor efecte adverse nedorite, poate fi considerată necesară clinic scăderea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului.

Vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Rapoartele privind supradorea cu micofenolat de mofetil au provenit din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. În marea majoritate a acestor cazuri, nu au fost raportate evenimente adverse sau acestea au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului și au avut un rezultat favorabil. Cu toate acestea, în timpul experienței ulterioare punerii pe piață au fost observate evenimente adverse grave izolate, inclusiv un caz letal.

Se anticipează că o supradozare a micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de micofenolat de mofetil trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se anticipează ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum ar fi colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor, selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și extensiv și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic, fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o

demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza ASC a AMF, este de 94% față de cea a micofenolatului de mofetil administrat intravenos. Alimentele nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea, C_{max} a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6 – 12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale C_{max} cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate, 93% din doza administrată regăsindu-se în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializați. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari de AMFG (> 100 μg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicaentoase (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugați. Proteina 1 de rezistență plurimedicaentoasă (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metabolii acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații

interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării de micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat și de ce concentrațiile plasmatică tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 pacienți/grup), ASC medii ale AMF la pacienții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la voluntarii sănătoși sau la pacienții cu grade mai mici de insuficiență renală. Cu toate acestea, ASC medie a AMFG după administrarea unei doze unice a fost de 3–6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă decât la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau la voluntarii sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea de doze multiple de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului greșat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat post-transplant, ASC_{0–12h} medie a AMF a fost comparabilă cu cea observată post-transplant la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. ASC_{0–12h} medie a AMFG a fost de 2 – 3 ori mai mare decât la pacienții post-transplant fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatică a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronidare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimului hepatic. Efectele bolilor hepatice asupra acestor procese depind probabil de tipul de boală. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Pacienții copii și adolescenți

La 33 pacienți copii și adolescenți cu alogrefă renală s-a stabilit că doza anticipată care asigură o ASC_{0–12h} pentru AMF cel mai apropiată de nivelul de expunere țintă de 27,2 oră·mg/l a fost de 600 mg/m² iar dozele calculate pe baza ASC estimată au redus variabilitatea interindividuală (coeficientul de variație, (CV %)) cu aproximativ 10%. Astfel, stabilirea dozei este preferată mai mult pe baza ASC decât stabilirea dozei pe baza greutatei corporale.

Parametrii farmacocinetici au fost evaluați pentru un număr mai mic de 55 copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an și 18 ani) cu transplant renal, cărora li s-a administrat oral micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m² până la 1 g/m², de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC pentru AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă

post-transplant, așa cum este prezentat în tabelul 4, de mai jos. Valorile ASC pentru AMF în perioada imediat următoare și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă la copii și adolescenți.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, un studiu în regim deschis privind siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală a inclus 7 pacienți copii și adolescenți evaluabili, care urmau tratament concomitent cu ciclosporină și corticosteroizi. A fost estimată doza preconizată pentru a obține o expunere de 58 mg·oră/l în perioada stabilă post-transplant. Media ± DS a ASC_{0–12} (ajustată la o doză de 600 mg/m²) a fost de 47,0±21,8 mg·oră/l, C_{max} ajustată a fost de 14,5±4,21 mg/l, cu o durată mediană până la concentrația maximă de 0,75 ore. Prin urmare, pentru a atinge valoarea țintă a ASC_{0–12} de 58 mg·oră/l, în perioada tardivă

post-transplant ar fi fost necesară la populația de studiu o doză în intervalul 740-806 mg/m² de două ori pe zi.

O comparație a valorilor ASC ale AMF normalizate în funcție de doză (până la 600 mg/m²) la 12 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal cu vârsta sub 6 ani la 9 luni post-transplant cu aceste valori la 7 pacienți copii și adolescenți cu transplant hepatic [vârsta mediană 17 luni (interval: 10-60 luni la înrolare)] la 6 luni și perioada post-transplant a evidențiat că, la aceeași doză, valorile ASC au fost în medie cu 23% mai mici la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant renal. Acest lucru este în concordanță cu necesitatea unei doze mai mari la pacienții adulți cu transplant hepatic, comparativ cu pacienții adulți cu transplant renal, pentru a obține aceeași expunere.

La pacienții adulți cu transplant cărora li se administrează aceeași doză de micofenolat de mofetil, există o expunere a AMF similară la pacienții cu transplant renal și pacienții cu transplant cardiac. În conformitate cu similaritatea stabilită la expunerea la AMF între pacienții copii și adolescenți cu transplant renal și pacienții adulți cu transplant renal la dozele lor respective aprobate, datele existente permit concluzia că expunerea la AMF la doza recomandată va fi similară la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și pacienții adulți cu transplant cardiac.

Tabelul 4 Parametri FC medii ai AMF post-transplant (renal), calculați în funcție de vârstă și timp

Grupul de vârstă (n)		C _{max} mg/l ^A ajustată media ± DS	ASC ₀₋₁₂ oră·mg/l ajustată mean ± DS (Î) ^A
Ziua 7			
<6 ani	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 ani	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 ani	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ani	(141)		27,2±11,6
Luna a 3-a			
<6 ani	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 ani	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 ani	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ani	(104)		50,3±23,1
Luna a 9-a			
<6 ani	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 ani	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 ani	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valoarea p ^B		0,004	-
<2 ani ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ani	(70)		53,5±18,3

ASC_{0-12h}= aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la ultima concentrație determinată la 12 ore;
Î=interval de încredere; C_{max}=concentrația maximă; AMF=acid micofenolic; DS=deviație standard; n=număr de pacienți;

^A În grupul de vârstă cu copii și adolescenți, C_{max} și ASC_{0-12h} sunt ajustate la o doză de 600 mg/m² (intervale de încredere (Î) 95% pentru ASC_{0-12h} doar la Ziua 7); în grupul de vârstă cu adulți, ASC_{0-12h} este ajustată la o doză de 1 g.

^B Valoarea p reprezintă valorile p combinate pentru cele trei grupe majore de vârstă cu copii și adolescenți și este menționată numai dacă este semnificativă (p <0,05).

^C Grupul de vârstă <2-ani este un subgrup al grupului de vârstă <6-ani: nu s-au efectuat comparații statistice.

^D n=20.

^E Datele pentru un pacient nu au fost disponibile din cauza unei erori de eșantionare.

^F n=16.

Vârștnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârștnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptivelor orale combinate care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li s-a administrat alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de aproximativ 2 – 3 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 2 g/zi și de 1,3 – 2 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 3 g/zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică, de exemplu inhibiția sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepure în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică decât 0,5 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și aproximativ 0,3 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei clinice recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că substanța activă AMF, poate reprezenta un risc pentru apele subterane filtrate prin intermediul malurilor râului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală

sorbitol

dioxid de siliciu coloidal anhidru

citrat de sodiu

lecitină de soia

amestec de arome de fructe

gumă xantan

aspartam* (E 951)

parahidroxibenzoat de metil (E 218)

acid citric anhidru

* conține fenilalanină echivalent la 2,78 mg/5 ml suspensie.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a pulberii pentru suspensie orală este de 2 ani.

Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 2 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru suspensie orală și suspensia reconstituită: A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare flacon conține 35 g micofenolat de mofetil în 110 g pulbere pentru suspensie orală. După reconstituire, volumul suspensiei este de 175 ml, ceea ce asigură un volum ce poate fi utilizat de 160-165 ml. 5 ml de suspensie reconstituită conțin 1 g de micofenolat de mofetil.

De asemenea, sunt puse la dispoziție 1 adaptor pentru flacon și 2 seringi pentru administrare orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se recomandă ca reconstituirea CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală să fie efectuată de către farmacist înainte de a fi administrată pacientului. Este recomandată purtarea mănușilor de unică folosință în timpul reconstituirii și atunci când ștergeți suprafața exterioară a flaconului/capacului și masa, după reconstituire.

Prepararea suspensiei

1. Trebuie lovit ușor de câteva ori flaconul închis pentru a dezagrega pulberea.
2. Se măsoară într-un cilindru gradat 94 ml apă distilată.
3. Se introduce în flacon aproximativ jumătate din cantitatea de apă distilată, apoi se închide flaconul și se agită bine timp de 1 minut.
4. Se adăugă restul de apă și se agită flaconul închis timp de aproximativ 1 minut.
5. Se îndepărtează capacul securizat pentru copii și se împinge adaptorul flaconului în gâtul acestuia.
6. Se închide etanș flaconul cu capacul securizat pentru copii. Aceasta va asigura fixarea corespunzătoare a adaptorului la flacon și va asigura securizarea ulterioară pentru copii a capacului.
7. Se scrie pe eticheta flaconului data de expirare a suspensiei reconstituite. (Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de 2 luni.)

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Februarie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 Martie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate)

Comprimat de culoare violet, de forma unei capsule, gravat cu „CellCept 500” pe o față și „Roche” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CellCept este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de grefă la pacienții adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani) cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și continuat de către medici specialiști, calificați în mod adecvat în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Adulți

Transplant renal

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

Transplant cardiac

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Transplant hepatic

Tratamentul cu micofenolat de mofetil intravenos trebuie administrat în primele 4 zile după transplantul hepatic, iar micofenolatul de mofetil administrat oral trebuie început imediat ce acesta poate fi tolerat. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 an până la 18 ani)

Informațiile privind doza la copii și adolescenți de la acest punct se aplică tuturor formelor farmaceutice orale din gama medicamentelor cu micofenolat de mofetil, după caz. Diferitele forme farmaceutice orale nu trebuie substituite fără supraveghere clinică.

Doza recomandată inițial de micofenolat de mofetil pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, cardiac și hepatic este de 600 mg/m² (din aria suprafeței corporale (ASC)) administrată oral de două ori pe zi (doză inițială zilnică totală nu depășește 2 g, sau 10 ml de suspensie orală).

Doza și forma farmaceutică trebuie individualizate pe baza evaluării clinice. Dacă doza inițială recomandată este bine tolerată dar nu se realizează o imunosupresie adecvată clinic la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și hepatic, doza poate fi crescută la 900 mg/m² ASC de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 3 g, sau 15 ml de suspensie orală). La pacienții copii și adolescenți cu transplant renal, doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g, sau 10 ml de suspensie).

Pulberea pentru suspensie orală de micofenolat de mofetil trebuie utilizată la acei pacienți care nu pot înghiți capsule și comprimate și/sau cu o ASC mai mică de 1,25 m² datorită riscului crescut de sufocare. La pacienții cu ASC de 1,25 până la 1,5 m² se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). La pacienții cu ASC mai mare de 1,5 m² se pot prescrie capsule sau comprimate de micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la acest grup de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), pot fi necesare reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru acestea trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza recomandată de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal, și de 1,5 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic, este adecvată pentru utilizare la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal și cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere post-operatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boală severă a parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Adulți

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării tratamentului. Nu există motive pentru ajustarea dozei după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Măsuri obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, comprimatele nu trebuie sfărâmate, pentru a evita inhalarea sau contactul direct dintre piele sau mucoase și pulbere. Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

4.3 Contraindicații

- CellCept nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la acest medicament (vezi pct. 4.8).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejetul de transplant (vezi pct 4.6).
- Tratamentul nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv CellCept, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament. Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea virală latentă, cum este reactivarea hepatitei B sau hepatitei C și infecții cauzate de polyomavirus (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă LMP asociată virusului JC). Cazuri de hepatite datorate reactivării hepatitei B sau hepatitei C au fost raportate la pacienții purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o încărcătură totală mare de imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați care prezintă deteriorarea funcției renale sau simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie

avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemie sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea tratamentului, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează micofenolat de mofetil săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul absolut de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce AEP este necunoscut. AEP poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. La pacienții care au efectuat un transplant, modificări ale tratamentului cu micofenolat de mofetil pot fi făcute doar sub atentă supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejecție al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează micofenolat de mofetil trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie avertizați că, în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil a fost asociată cu creșterea incidenței evenimentelor adverse ale aparatului digestiv, inclusiv cazuri rare de ulcerăție, hemoragie sau perforație a tractului gastrointestinal. Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul este un inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se modifică terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF (de exemplu, colestiramină, antibiotice) trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatiche ale micofenolatului și eficacitatea sa (vezi și pct. 4.5).

Se recomandă ca micofenolatul de mofetil să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi de asemenea pct. 4.5).

Monitorizarea terapeutică

Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care există interacțiune).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Informațiile foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată a următoarelor evenimente adverse la pacienții cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare:

- limfoame și alte malignități, în special boală limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac.
- tulburări hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu transplant cardiac. Aceasta se aplică copiilor cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu recipienții de transplant hepatic/renal pediatric.
La pacienții care iau tratament cu micofenolat de mofetil trebuie recoltată o hemoleucogramă completă cu formulă, în prima lună recoltată săptămânal, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar în primul an de tratament. Dacă apare neutropenia, poate fi adecvată întreruperea sau oprirea tratamentului cu micofenolat de mofetil.
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.
Tratamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală activă gravă a aparatului digestiv.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45% până la 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23% până la 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, tratamentul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejetul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil

înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu micofenolat de mofetil, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și a unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuronoconjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatice a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovir, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când au fost administrate, concomitent cu micofenolat de mofetil, antiacide cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol, s-a observat scăderea expunerii la

AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea ratelor de rejecție de transplant sau ratelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil colestiramină 4 g de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență, din cauza potențialului de a reduce eficacitatea micofenolatului de mofetil.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este afectată de către micofenolatul de mofetil.

În contrast, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, se anticipează o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30 - 50% a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor de AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de micofenolat de mofetil nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu micofenolat de mofetil.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30% a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse în cazul pacienților tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu de administrare a dozei unice în care s-au utilizat dozele orale recomandate de micofenolat de mofetil în asociere cu ganciclovir, administrat intravenos, și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea în asociere a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale AMFG și ganciclovirului. Nu se anticipează modificări substanțiale ale farmacocineticii AMF și nu sunt necesare ajustări ale dozelor de micofenolat de mofetil. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează în asociere micofenolat de mofetil și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacocinetica și farmacodinamia contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu iau și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF (ASC_{0-12}) de 18% până la 70%. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelurilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de micofenolat de mofetil pentru menținerea eficacității clinice, atunci când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi în C_{max} și ASC_{0-12h} ale AMF de 30% și respectiv 25%, atunci când micofenolat de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nicio consecință clinică (de exemplu rejetul grefei). Cu toate acestea, este recomandat să se administreze micofenolat de mofetil cu cel puțin o oră înainte sau trei ore după administrarea de sevelamer pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date referitoare la administrarea micofenolatului de mofetil concomitent cu alți agenți de legare a fosfatului în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic la care s-a inițiat tratamentul cu micofenolat de mofetil și tacrolimus, ASC și $C_{\max}$ ale AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ afectate prin administrarea în asociere cu tacrolimus. În schimb, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze multiple de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții cu transplant hepatic cărora li s-a administrat tacrolimus. Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie modificate de micofenolatul de mofetil (vezi de asemenea pct. 4.4).

Vaccinuri cu virusuri vii inactivate

Vaccinurile cu virusuri vii inactivate nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imun afectat. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuțe a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Micofenolatul de mofetil este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8-10 zile mai după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8-10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8-10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 până la 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat de mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 până la 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv rapoarte de malformații congenitale multiple la copiii pacientelor expuse în timpul sarcinii la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida;
- Anomalii renale.

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate arată că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, tratamentul este contraindicat la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza datelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor spermatice nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați

despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Tratamentul poate cauza somnolență, confuzie, amețală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării de micofenolat de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 1 Reacții adverse în studii care investighează tratamentul cu micofenolat de mofetil la adulți și adolescenți sau în timpul supravegherii de după punerea pe piață

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemia	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Eructații	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcerații bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatice a lactat-dehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente

Reacția adversă (MedDRA)	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
Aparate, sisteme și organe			
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiuni maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv micofenolat de mofetil, prezintă un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani provenite de la pacienții cu transplant renal și transplant cardiac nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o “deviere la stânga” a maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerarea și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, au existat raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele fiind letale. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse au fost evaluate într-un studiu clinic pe termen lung, în care au fost recrutați 33 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil în doză de 23 mg/kg, de două ori pe zi. În general, profilul de siguranță la acești 33 de pacienți copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulții cu alogrefe de organe solide.

Observații similare au fost formulate într-un alt studiu clinic, care a recrutat 100 de pacienți copii și adolescenți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 1 an și 18 ani. Tipul și frecvența reacțiilor adverse la pacienții cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m², până la 1 g/m², de două ori pe zi, au fost, comparabile cu cele observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi. Un rezumat al celor mai frecvente reacții adverse care au apărut este prezentat în tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 2 Rezumatul reacțiilor adverse observate mai frecvent în studii care investighează micofenolatul de mofetil la 100 copii și adolescenți cu transplant renal (doza stabilită în funcție de vârstă/suprafață corporală [600 mg/m², până la 1 g/m² de două ori pe zi.]

Reacția adversă (MedDRA)	<6 ani (n=33)	6-11 ani (n=34)	12-18 ani (n=33)
Aparate, sisteme și organe			
Infecții și infestări	Foarte frecvente (48,5%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (51,5%)
Tulburări hematologice și limfatice			
Leucopenie	Foarte frecvente (30,3%)	Foarte frecvente (29,4%)	Foarte frecvente (12,1%)
Anemie	Foarte frecvente (51,5%)	Foarte frecvente (32,4%)	Foarte frecvente (27,3%)
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente (87,9%)	Foarte frecvente (67,6%)	Foarte frecvente (30,3%)
Vărsături	Foarte frecvente (69,7%)	Foarte frecvente (44,1%)	Foarte frecvente (36,4%)

Pe baza datelor limitate provenite din subgrupuri (adică 33 din cei 100 de pacienți) a existat o frecvență mai ridicată pentru diareea severă (frecvență, 9,1%) și candidoza cutaneo-mucoasă (foarte frecvență, 21,2%) la copii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu grupul de copii și adolescenți cu vârstă mai mare, la care nu au fost raportate cazuri de diaree severă (0,0%), și candidoza cutaneo-mucoasă a fost frecvență (7,5%).

Revizuirea literaturii medicale disponibilă la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și cardiac, arată că tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții adulți, copii și adolescenți după transplantul renal.

Datele foarte limitate după punerea pe piață indică o frecvență mai ridicată, la pacienții cu vârsta sub 6 ani comparativ cu pacienții mai în vârstă, a următoarelor reacții adverse (vezi pct. 4.4):

- limfoame și alte malignități, în special tulburare limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant cardiac

- boli hematologice și limfatice, care includ anemie și neutropenie la pacienții cu vârsta sub 6 ani, cu transplant cardiac, comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare, și comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic/renal
- tulburări gastro-intestinale, care includ diaree și vărsături.

Pacienții cu vârsta sub 2 ani cu transplant renal pot prezenta un risc mai mare de infecții și evenimente respiratorii comparativ cu pacienții cu vârstă mai mare. Cu toate acestea, aceste date trebuie interpretate cu precauție din cauza unui număr foarte limitat de raportări de după punerea pe piață referitoare la aceiași pacienți care suferă de infecții multiple.

În cazul unor efecte adverse nedorite, poate fi considerată necesară clinic scăderea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului.

Vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Rapoartele privind supradorea cu micofenolat de mofetil au provenit din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață. În marea majoritate a acestor cazuri, nu au fost raportate evenimente adverse sau acestea au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al medicamentului și au avut un rezultat favorabil. Cu toate acestea, în timpul experienței ulterioare punerii pe piață au fost observate evenimente adverse grave izolate, inclusiv un caz letal.

Se anticipează că o supradozare a micofenolatului de mofetil ar putea avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimarea măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de micofenolat de mofetil trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se anticipează ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum este colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA06.

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod

critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și extensiv și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic, fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejektului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza ASC a AMF, este de 94% față de cea a micofenolatului de mofetil administrat intravenos. Alimentele nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea, C_{max} a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6 – 12 ore după administrare. Asocierea colestiraminei (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ.

În concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale C_{max} cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). Administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv a evidențiat recuperarea completă a dozei administrate, 93% din doza administrată regăsindu-se în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializați. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari de AMFG (> 100 μg/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicamentease (MRP2) sunt implicate în distribuția

AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugați. Proteina 1 de rezistență plurimedicamentoasă (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metabolii acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării de micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu de administrare a dozei unice (6 pacienți/grup), ASC medii ale AMF la pacienții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la voluntarii sănătoși sau la pacienții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medie a AMFG după administrarea unei doze unice a fost de 3-6 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă decât la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau la voluntarii sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea de doze multiple de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului greșat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat post-transplant, ASC_{0-12h} medie a AMF a fost comparabilă cu cea observată post-transplant la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. ASC_{0-12h} medie a AMFG a fost de 2 - 3 ori mai mare decât la pacienții post-transplant fără întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului greșat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de micofenolat de mofetil.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronidare hepatică a AMF a fost relativ neafectat de boala parenchimului hepatic. Efectele bolilor hepatice asupra acestui proces depind probabil de tipul de boală. Cu toate acestea, bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Pacienții copii și adolescenți

La 33 pacienți copii și adolescenți cu alogrefă renală s-a stabilit că doza anticipată care asigură o ASC_{0-12h} pentru AMF cel mai apropiată de nivelul de expunere țintă de 27,2 oră-mg/l a fost de 600 mg/m² iar dozele calculate pe baza ASC estimată au redus variabilitatea interindividuală (coeficientul de variație, (CV %)) cu aproximativ 10%. Astfel, stabilirea dozei este preferată mai mult pe baza ASC decât stabilirea dozei pe baza greutateii corporale.

Parametrii farmacocinetici au fost evaluați pentru un număr mai mic de 55 copii și adolescenți (cu vârsta între 1 an și 18 ani) cu transplant renal, cărora li s-a administrat oral micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m² până la 1 g/m², de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC pentru AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat

micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant, așa cum este prezentat în tabelul 3, de mai jos. Valorile ASC pentru AMF în perioada imediat următoare și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă la copii și adolescenți.

Pentru pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, un studiu în regim deschis privind siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală a inclus 7 pacienți copii și adolescenți evaluabili, care urmau tratament concomitent cu ciclosporină și corticosteroizi. A fost estimată doza preconizată pentru a obține o expunere de 58 mgxora/l în perioada stabilă post-transplant. Media $\pm$ DS a ASC_{0-12} (ajustată la o doză de 600 mg/m²) a fost de 47,0 $\pm$ 21,8 mgxora/l, C_{max} ajustată a fost de 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, cu o durată mediană până la concentrația maximă de 0,75 ore. Prin urmare, pentru a atinge valoarea țintă a ASC_{0-12} de 58 mgxora/l, în perioada tardivă post-transplant ar fi fost necesară la populația de studiu o doză în intervalul 740-806 mg/m² de două ori pe zi.

O comparație a valorilor ASC ale AMF normalizate în funcție de doză (până la 600 mg/m²) la 12 pacienți copii și adolescenți cu transplant renal cu vârsta sub 6 ani la 9 luni post-transplant cu aceste valori la 7 pacienți copii și adolescenți cu transplant hepatic [vârsta mediană 17 luni (interval: 10-60 luni la înrolare)] la 6 luni și perioada post-transplant a evidențiat că, la aceeași doză, valorile ASC au fost în medie cu 23% mai mici la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic comparativ cu pacienții copii și adolescenți cu transplant renal. Acest lucru este în concordanță cu necesitatea unei doze mai mari la pacienții adulți cu transplant hepatic, comparativ cu pacienții adulți cu transplant renal, pentru a obține aceeași expunere.

La pacienții adulți cu transplant cărora li se administrează aceeași doză de micofenolat de mofetil, există o expunere a AMF similară la pacienții cu transplant renal și pacienții cu transplant cardiac. În conformitate cu similaritatea stabilită la expunerea la AMF între pacienții copii și adolescenți cu transplant renal și pacienții adulți cu transplant renal la dozele lor respective aprobate, datele existente permit concluzia că expunerea la AMF la doza recomandată va fi similară la pacienții copii și adolescenți cu transplant cardiac și pacienții adulți cu transplant cardiac.

Tabelul 3 Parametri FC medii ai AMF post-transplant (renal), calculați în funcție de vârstă și timp

Grupul de vârstă (n)		C _{max} mg/l ^A ajustată media ± DS	ASC ₀₋₁₂ oră·mg/l ajustată mean ± DS (Î) ^A
Ziua 7			
<6 ani	(17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 ani	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 ani	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ani	(141)		27,2±11,6
Luna a 3-a			
<6 ani	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 ani	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 ani	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Valoarea p ^B		-	-
<2 ani ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ani	(104)		50,3±23,1
Luna a 9-a			
<6 ani	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 ani	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 ani	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Valoarea p ^B		0,004	-
<2 ani ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ani	(70)		53,5±18,3

ASC_{0-12h}= aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la ultima concentrație determinată la 12 ore ;
Î=interval de încredere; C_{max}=concentrația maximă; AMF=acid micofenolic; DS=deviație standard; n=număr de pacienți;

^A În grupul de vârstă cu copii și adolescenți, C_{max} și ASC_{0-12h} sunt ajustate la o doză de 600 mg/m² (intervale de încredere (Î) 95% pentru ASC_{0-12h} doar la Ziua 7); în grupul de vârstă cu adulți, ASC_{0-12h} este ajustată la o doză de 1 g.

^B Valoarea p reprezintă valorile p combinate pentru cele trei grupe majore de vârstă cu copii și adolescenți și este menționată numai dacă este semnificativă (p <0,05).

^C Grupul de vârstă <2-ani este un subgrup al grupului de vârstă <6-ani: nu s-au efectuat comparații statistice.

^D n=20.

^E Datele pentru un pacient nu au fost disponibile din cauza unei erori de eșantionare.

^F n=16.

Vârștnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metabolizilor săi la pacienții vârștnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu de administrare asociată a micofenolatului de mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptivelor orale combinate care conțin etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li s-a administrat alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost afectate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de aproximativ 2 – 3 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 2 g/zi și de 1,3 – 2 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării dozei clinice recomandate de 3 g/zi.

Doă teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de modul de acțiune farmacodinamică, de exemplu inhibiția sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolan și iepure, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolan în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepuri în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum ar fi cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică decât 0,5 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și aproximativ 0,3 din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei clinice recomandate la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastro-intestinale au fost observate la câine la niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastro-intestinale și renale datorate deshidratării au fost, de asemenea, observate la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (niveluri de expunere sistemică echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate nonclinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că substanța activă AMF, poate reprezenta un risc pentru apele subterane filtrate prin intermediul malurilor râului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatelor CellCept

celuloză microcristalină

povidonă K-90

croscarmeloză sodică

stearat de magneziu

Filmul comprimatului

hipromeloză

hidroxipropilceluloză

dioxid de titan (E 171)

macrogol 400

indigo carmin lac de aluminiu (E 132)

oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere folie termosudată din PVC/aluminiu

CellCept 500 mg comprimate filmate:

O cutie de carton conține 50 comprimate (în blistere a câte 10 comprimate)

Ambalaje multiple conținând 150 comprimate (3 cutii a câte 50 comprimate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) comprimate, ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 Februarie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 Martie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

- CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
- CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

- CellCept 250 mg capsule
- CellCept 500 mg comprimate filmate

Roche Pharma AG, Emil Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prevăzute în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialului educațional și chestionarului de urmărire a sarcinii, inclusiv comunicarea cu mass media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialul educațional are drept scop asigurarea că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt conștienți de riscul teratogen și mutagen și sunt informați cu privire la necesitatea de a efectua teste de sarcină înainte de începerea tratamentului cu CellCept, la cerințele privind contracepția atât pentru bărbați, cât și pentru femei și despre procedura aplicabilă în cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu CellCept.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare SM în care CellCept este comercializat, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu sau eliberează CellCept și tuturor pacienților care utilizează CellCept li se va furniza următorul pachet educațional:

- Material educațional destinat medicilor
- Material de informare pentru pacienți

Materialul educațional destinat profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialul de informare pentru pacienți trebuie să conțină:

- Prospect
- Ghid pentru pacienți

Materialele educaționale trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

Trebuie furnizate ghiduri separate pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți. Pentru pacienți, informațiile adresate femeilor și cele adresate bărbaților trebuie să fie separate în mod corespunzător. Ghidurile trebuie să acopere următoarele puncte:

- O introducere prezentă în fiecare ghid va informa cititorul că scopul ghidului este de a-i informa asupra faptului că expunerea fetală trebuie evitată și despre modul de a reduce la minimum riscul apariției malformațiilor congenitale și a avortului, asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil. Aceasta va explica faptul că, deși acest ghid este foarte important, el nu furnizează informații complete despre micofenolatul de mofetil și că RCP-ul (pentru profesioniștii din domeniul sănătății) și prospectul (pentru pacienți) furnizate împreună cu medicamentul trebuie, de asemenea, citite cu atenție.
- Informații generale despre efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil la om. Această secțiune va furniza informații importante privind efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil. Această secțiune va oferi detalii despre natura și importanța acestui risc, în concordanță cu informațiile din RCP. Informațiile furnizate în această secțiune vor facilita înțelegerea corectă a riscului și vor explica motivele pentru aplicarea metodelor de prevenire a sarcinii prezentate ulterior. De asemenea, ghidurile trebuie să menționeze faptul că pacienții nu trebuie să dea acest medicament niciunei alte persoane.
- Consilierea pacienților: Această secțiune va evidenția importanța unui dialog strâns, informativ și continuu între pacient și profesionistul din domeniul sănătății privind riscurile asupra sarcinii asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil și strategiile relevante de reducere a acestor riscuri, inclusiv opțiunile alternative de tratament, dacă este cazul. Va fi evidențiată necesitatea de a planifica o sarcină.
- Necesitatea de a evita expunerea fetală: Cerințele privind contracepția pentru pacienții aflați la vârsta fertilă aplicate înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Vor fi explicate cerințele privind contracepția pentru pacienții bărbați activi din punct de vedere sexual (inclusiv bărbații vasectomizați) și pentru femeile aflate la vârsta fertilă. Va fi menționată clar necesitatea utilizării măsurilor de contracepție înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil, inclusiv detalii privind perioada în care utilizarea măsurilor contraceptive trebuie continuată după încetarea tratamentului.

În plus, textul referitor la femei trebuie să explice necesitatea efectuării testelor de sarcină înainte și în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, inclusiv recomandări privind efectuarea a două teste de sarcină al căror rezultat să fie negativ înainte de începerea tratamentului și importanța momentului efectuării acestor teste. Va fi explicată, de asemenea, necesitatea efectuării testelor de sarcină în timpul tratamentului.

- Recomandări privind faptul că pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după întreruperea administrării micofenolatului de mofetil. În plus, bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de 90 zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.
- Recomandări privind măsurile ce trebuie luate atunci când apare o sarcină sau dacă este suspectată prezența unei sarcini în timpul sau la scurt timp după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Pacienții vor fi informați despre faptul că nu trebuie să înceteze să utilizeze micofenolatul de mofetil, dar trebuie să-și contacteze imediat medicul. Le va fi explicat faptul că modul corect de acțiune va fi determinat de la caz la caz, pe baza unei evaluări individuale a balanței beneficiu/risc, după o discuție între medicul curant și pacient.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 250 mg capsule
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 capsule
300 capsule

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Capsulele trebuie să fie manipulate cu precauție
Nu deschideți/nu zdrobiți capsulele și nu inhalați pulberea din interiorul capsulelor/nu permiteți contactul acestora cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/001 100 capsule
EU/1/96/005/003 300 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 250 mg capsule
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 300 capsule (3 cutii a câte 100 capsule)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Capsulele trebuie să fie manipulate cu precauție
Nu deschideți/nu zdrobiți capsulele și nu inhalați pulberea din interiorul capsulelor/nu permiteți contactul acestora cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 250 mg capsule
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 capsule. Componentă a ambalajului multiplu, nu se poate vinde separat

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Capsulele trebuie să fie manipulate cu precauție
Nu deschideți/nu zdrobiți capsulele și nu inhalați pulberea din interiorul capsulelor/nu permiteți contactul acestora cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 250 mg capsule
micofenolat de mofetil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conține micofenolat de mofetil 500 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține polisorbat 80, acid citric, acid clorhidric și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
4 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Numai pentru perfuzie intravenoasă
A se reconstitui și dilua înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A se evita contactul pielii cu soluția perfuzabilă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite: 3 ore

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
micofenolat de mofetil
Numai pentru perfuzie intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 35 g micofenolat de mofetil în 110 g pulbere pentru suspensie orală.
După reconstituire 5 ml suspensie conțin micofenolat de mofetil 1 g.
Volumul utilizabil al suspensiei reconstituite este de 160-165 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține aspartam (E951) și metilparahidroxibenzoat (E218).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală

1 flacon, 1 adaptor pentru flacon și 2 seringi pentru administrare orală

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală, după reconstituire

A se agita bine flaconul înainte de utilizare

Se recomandă ca suspensia să fie reconstituită de către farmacist înainte de a fi administrat de către pacient

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se inhala pulberea înainte de reconstituire sau a nu se permite contactul acesteia cu pielea
A se evita contactul suspensiei reconstituite cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite: 2 luni

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 1 g/5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 35 g micofenolat de mofetil în 110 g pulbere pentru suspensie orală.
După reconstituire 5 ml suspensie conțin micofenolat de mofetil 1 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține aspartam (E951) și metilparahidroxibenzoat (E218).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală, după reconstituire

A se agita bine flaconul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A nu se inhala pulberea înainte de reconstituire sau a nu se permite contactul acesteia cu pielea
A se evita contactul suspensiei reconstituite cu pielea

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite: 2 luni
A se utiliza înainte de

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 500 mg comprimate filmate
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală
A nu se sfărâma comprimatele

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Comprimatele trebuie să fie manipulate cu precauție

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 500 mg comprimate filmate
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 150 comprimate filmate (3 cutii a câte 50 comprimate filmate)

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală
A nu se sfărâma comprimatele

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Comprimatele trebuie să fie manipulate cu precauție

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CellCept 500 mg comprimate filmate
micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 comprimate filmate. Componentele ambalajului multiplu nu pot fi comercializate separat

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare orală
A nu se sfărâma comprimatele

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Comprimatele trebuie să fie manipulate cu precauție

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/005/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

cellcept 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATA**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CellCept 500 mg comprimate
micofenolat de mofetil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CellCept 250 mg capsule micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CellCept
3. Cum să luați CellCept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CellCept
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează

CellCept conține micofenolat de mofetil:

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit “imunosupresoare”.

CellCept este utilizat pentru a împiedica organismul să respingă un organ transplantat la adulți și copii:

- Un rinichi, o inimă sau un ficat.

CellCept trebuie să fie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- Ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CellCept

ATENȚIONARE

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile. Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu luați CellCept:

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

- Dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii (Vezi Contracepția, sarcina și alăptarea).
- Dacă alăptați.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua CellCept.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv, cum este ulcerul gastric
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați CellCept.
- Dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept.

Efectul expunerii la soare

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați expunerea dumneavoastră la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtând haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizând o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Capsulele sunt adecvate pentru utilizare numai la copii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Medicamentul trebuie utilizat prin urmare numai conform prescripției medicului.

Dacă aveți nelămuriri legate de tratamentul copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.

CellCept împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, cum sunt medicamentele din plante. Aceasta deoarece CellCept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează CellCept.

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- azatioprină sau alte medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar – administrate după o operație de transplant
- colestiramină – utilizată pentru tratamentul colesterolului mare
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC)
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni – utilizate pentru probleme cu acidul din stomacul dumneavoastră cum este indigestia
- agenți de legare a fosfatului – utilizați de persoanele care suferă de insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge.

- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută

Vaccinuri

Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce luați CellCept, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

CellCept împreună cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu au niciun efect asupra tratamentului dumneavoastră cu CellCept.

Contracepția în cazul femeilor care iau CellCept

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu CellCept. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați CellCept
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu CellCept
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu CellCept.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovariele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau CellCept

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu CellCept.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Planuiți să rămâneți gravidă.

- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare CellCept până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător)). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Nu luați CellCept dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CellCept are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

CellCept conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CellCept

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza pe care o luați depinde de tipul de transplant pe care l-ați făcut. Dozele obișnuite sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 3 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 8 capsule (2 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 4 capsule dimineața și apoi 4 capsule seara.

Copii

- Utilizarea capsulelor este adecvată pentru utilizare numai la copii care sunt capabili să înghită medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutății copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza

inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/ m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g). Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic.

Transplant cardiac

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 12 capsule (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 6 capsule dimineața și apoi 6 capsule seara.

Copii

- Capsulele sunt numai pentru utilizare la copii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutatei copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g pe zi).

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză orală de CellCept trebuie să vă fie administrată la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente.
- Doza zilnică este de 12 capsule (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 6 capsule dimineața și apoi 6 capsule seara.

Copii

- Capsulele sunt numai pentru utilizare la copiii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza utilizată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutatei copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g pe zi).

Administrarea medicamentului

Înghițiți capsulele întregi cu un pahar cu apă

- Nu le rupeți sau striviți
- Nu luați nicio capsulă spartă sau crăpată.

Aveți grijă să nu lăsați nicio cantitate de pulbere din interiorul unei capsule sparte să intre în ochi sau în gură.

- Dacă aceasta se întâmplă, clătiți abundant cu apă de la robinet.

Aveți grijă să nu lăsați nicio cantitate de pulbere din interiorul unei capsule sparte să intre în contact cu pielea dumneavoastră.

- Dacă aceasta se întâmplă, spălați bine zona cu săpun și apă.

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la un spital. De asemenea, faceți aceasta dacă alți cineva ia din greșeală medicamentul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă ați uitat să luați CellCept

Oricând ați uitat să luați medicamentul dumneavoastră, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să-l luați la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați CellCept

Nu încetați să luați CellCept decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul dumneavoastră vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, CellCept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate în respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule sanguine sau semne ale unor infecții.

Lupta împotriva infecțiilor

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Aceasta se întâmplă pentru a-l împiedica să respingă transplantul dumneavoastră. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții cerebrale, ale pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau CellCept au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții generale nedorite

Puteți prezenta reacții adverse generale care afectează corpul dumneavoastră ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum ar fi anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum ar fi cea de stomac, toracică, articulară sau musculară), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții generale nedorite pot să includă:

Probleme ale pielii, cum ar fi:

- acnee, herpes, varicela-zoster, îngroșarea pielii, căderea părului, erupție cutanată, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum ar fi:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum ar fi:

- umflarea gingiilor și ulcere la nivelul gurii,
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului,
- tulburări gastro-intestinale inclusiv sângerare,
- tulburări ale ficatului,
- diaree, constipație, stare de rău (greață), indigestie, pierderea poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum ar fi:

- stare de amețeală, somnolență sau amorțeală,
- tremurături, spasme musculare, convulsii,
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum ar fi:

- modificarea tensiunii arteriale, ritm rapid al inimii, lărgirea vaselor de sânge.

Probleme ale plămânilor, cum ar fi:

- pneumonie, bronșită,
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer.
- lichid în plămâni sau în piept,
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânăătăi.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CellCept

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie, după EXP.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CellCept

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil.
- Fiecare capsulă conține 250 mg micofenolat de mofetil.
- Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulelor CellCept: amidon de porumb pregelatinizat, croscarmeloză sodică, povidonă (K-90), stearat de magneziu (vezi pct. 2 “CellCept conține sodiu”)
- Învelișul capsulei: gelatină, indigotină (E 132), oxid galben de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), hidroxid de potasiu, shellac.

Cum arată CellCept și conținutul ambalajului

- Capsulele CellCept au o formă alungită cu un capăt albastru și celălalt maro. Acestea sunt inscripționate cu negru, cu “CellCept 250” pe capacul capsulei și cu “Roche” pe corpul capsulei.
- Sunt disponibile în cutii cu 100 sau 300 capsule (ambele cu ambalaj tip blister a câte 10) sau ca ambalaj multiplu conținând 300 capsule (3 cutii a câte 100 capsule). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Germania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CellCept
3. Cum vi se va administra CellCept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CellCept
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Prepararea medicamentului

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează

CellCept conține micofenolat de mofetil:

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit “imunosupresoare”.

CellCept este utilizat pentru a împiedica organismul să respingă un organ transplantat:

- Un rinichi sau un ficat.

CellCept trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- Ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra CellCept

ATENȚIONARE

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile. Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu utilizați CellCept:

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic, polisorbata 80 sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan

- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă
- Dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).
- Dacă alăptați.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra CellCept.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv cum este ulcerul gastric
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați CellCept.
- Dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a începe tratamentul cu CellCept.

Efectul expunerii la soare

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați expunerea dumneavoastră la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtând haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizând o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele

CellCept împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, cum sunt medicamentele din plante. Aceasta deoarece CellCept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează CellCept.

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- azatioprină sau alte medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar – administrate după o operație de transplant
- colestiramină – utilizată pentru tratamentul colesterolului mare
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC)
- agenți de legare a fosfatului – utilizați de persoanele care suferă de insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge.
- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută

Vaccinuri

Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce vi se administrează CellCept, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

Contracepția în cazul femeilor care iau CellCept

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu CellCept. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să vi se administreze CellCept
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu CellCept
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu CellCept.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovariele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau CellCept

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu CellCept.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Planuiți să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare CellCept până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu, spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător)). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze CellCept dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CellCept are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

CellCept conține polisorbat

Acest medicament conține 25 mg polisorbat 80 per fiecare flacon. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

CellCept conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum vi se va administra CellCept

CellCept este administrat de obicei de către un medic sau o asistentă medicală în spital. Este administrat prin picurare lentă (perfuzie) într-o venă.

Cât de mult să vi se administreze

Doza care vi se va administra depinde de tipul de transplant pe care l-ați făcut. Dozele obișnuite sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză vă este administrată în primele 24 ore după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 2 g medicament, luată în 2 doze separate.
- Aceasta vi se va administra astfel: 1 g dimineața și apoi 1 g seara.

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză vă este administrată cât mai curând posibil după operația de transplant.
- Vi se va administra medicamentul timp de cel puțin 4 zile.
- Doza zilnică este de 2 g medicament, luată în 2 doze separate.
- Aceasta vi se va administra astfel: 1 g dimineața și apoi 1 g seara.
- În momentul în care sunteți în stare să înghițiți, acest medicament vi se va administra oral.

Prepararea medicamentului

Medicamentul este disponibil sub formă de pulbere. Aceasta trebuie amestecată cu glucoză înainte de utilizare. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va prepara și vă va administra medicamentul. Aceștia vor urmări instrucțiunile de la punctul 7 “Prepararea medicamentului”.

Dacă vi s-a administrat mai mult CellCept decât trebuie

Dacă credeți că vi s-a administrat prea mult medicament, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Dacă o doză de CellCept este uitată

Dacă o doză de CellCept este uitată, aceasta vă va fi administrată cât mai curând posibil. După aceea, tratamentul dumneavoastră va continua la intervalele normale.

Dacă încetați să utilizați CellCept

Nu încetați să luați CellCept decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul dumneavoastră vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, CellCept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic sau o asistentă medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate în respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule sanguine sau semne ale unor infecții.

Lupta împotriva infecțiilor

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Aceasta se întâmplă pentru a-l împiedica să respingă transplantul dumneavoastră. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții cerebrale, ale pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau CellCept au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții adverse generale

Puteți prezenta reacții adverse generale care afectează corpul dumneavoastră ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum ar fi anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum ar fi cea de stomac, toracică, articulară sau musculară), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții adverse pot să includă:

Probleme ale pielii, cum ar fi:

- acnee, herpes, îngroșarea pielii, varicela-zoster, căderea părului, erupție cutanată, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum ar fi:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum ar fi:

- umflarea gingiilor și ulcere la nivelul gurii,
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului,
- tulburări gastro-intestinale inclusiv sângerare,
- tulburări ale ficatului,
- diaree, constipație, stare de rău (greață), indigestie, pierderea poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum ar fi:

- stare de somnolență sau amorteală,
- tremurături, spasme musculare, convulsii,
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum ar fi:

- modificarea tensiunii arteriale, cheaguri de sânge, ritm rapid al inimii,
- durere, înroșirea și umflarea vaselor de sânge în care vi s-a administrat perfuzia.

Probleme ale plămânilor, cum ar fi:

- pneumonie, bronșită,
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer
- lichid în plămâni sau în piept,
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânătăi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CellCept

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după EXP.
- Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: a nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
- Soluția reconstituită și soluția diluată: a se păstra la temperaturi între 15 °C și 30 °C.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CellCept

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil
- Fiecare flacon conține 500 mg micofenolat de mofetil
- Celelalte componente sunt: polisorbata 80, acid citric, acid clorhidric, clorură de sodiu (vezi pct. 2 “CellCept conține sodiu”).

Cum arată CellCept și conținutul ambalajului

- CellCept este disponibil ca o pulbere albă până la aproape albă într-un flacon de 20 ml din sticlă transparentă tip I cu dop de culoare gri din cauciuc butilic și capsă de siguranță din aluminiu cu capac tip “flip-off” din plastic.
- Soluția reconstituită este de culoare gălbuie.
- Este disponibil în ambalaje care conțin 4 flacoane.

7. Prepararea medicamentului

Mod și cale de administrare

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă nu conține un conservant cu proprietăți antibacteriene; de aceea, reconstituirea și diluarea medicamentului trebuie efectuate în condiții aseptice.

Conținutul fiecărui flacon de CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit cu 14 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Pentru obținerea concentrației finale de 6 mg/ml, este necesară încă o diluare cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Aceasta înseamnă că pentru prepararea unei doze de 1 g de micofenolat de mofetil, conținutul a 2 flacoane reconstituite (aproximativ 2 x 15 ml) se diluează în 140 ml soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Dacă soluția perfuzabilă nu este preparată imediat înainte de administrare, administrarea soluției perfuzabile trebuie să înceapă în decurs de 3 ore după reconstituirea și diluarea medicamentului.

Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să vă intre în ochi.

- Dacă aceasta se întâmplă, clătiți-vă ochii cu apă de la robinet.

Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să intre în contact cu pielea dumneavoastră.

- Dacă aceasta se întâmplă, spălați bine zona cu săpun și apă.

CellCept 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Viteza perfuziei trebuie reglată astfel încât durata administrării să fie de 2 ore.

Soluția intravenoasă de CellCept nu trebuie administrată niciodată în injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Germania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

CellCept 1 g/5 ml pulbere pentru suspensie orală micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CellCept
3. Cum se utilizează CellCept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CellCept
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Prepararea medicamentului

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează

CellCept conține micofenolat de mofetil:

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit “imunosupresoare”.

CellCept este utilizat pentru a împiedica organismul să respingă un organ transplantat la adulți și copii:

- Un rinichi, o inimă sau un ficat.

CellCept trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- Ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CellCept

ATENȚIONARE

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile.

Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu utilizați CellCept:

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan.

- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă
- Dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii (Vezi Contracepția, sarcina și alăptarea).
- Dacă alăptați.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza CellCept.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv cum este ulcerul gastric
- Dacă aveți o problemă rară cu metabolismul dumneavoastră numită "fenilcetonurie" care se transmite în familie
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați CellCept
- Dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept.

Efectul expunerii la soare

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați expunerea dumneavoastră la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtând haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizând o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 1 an, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele.

Dacă aveți nelămuriri legate de tratamentul copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.

CellCept împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, cum sunt medicamentele din plante. Aceasta deoarece CellCept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează CellCept.

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- azatioprină sau alte medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar – administrate după o operație de transplant
- colestiramină – utilizată pentru tratamentul colesterolului mare
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC)

- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni – utilizate pentru probleme cu acidul din stomacul dumneavoastră cum este indigestia
- agenți de legare a fosfatului – utilizați de persoanele care suferă de insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge.
- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută

Vaccinuri

Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce utilizați CellCept, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

CellCept împreună cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu au niciun efect asupra tratamentului dumneavoastră cu CellCept.

Contracepția în cazul femeilor care iau CellCept

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu CellCept. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați CellCept
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu CellCept
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu CellCept.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovariele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau CellCept

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu CellCept.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul

va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Plănuți să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare CellCept până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27%) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător)). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Nu luați CellCept dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CellCept are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

Informații importante privind unele componente ale CellCept

- CellCept conține aspartam. Dacă aveți o problemă rară cu metabolismul dumneavoastră numită “fenilcetonurie”, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați acest medicament.
- CellCept conține sorbitol (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță sau nu puteți digera unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

CellCept conține parahidroxibenzoat de metil

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil (E218) care poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

CellCept conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CellCept

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza pe care o luați depinde de tipul de transplant pe care l-ați făcut. Dozele obișnuite sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 3 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 10 ml suspensie (2 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 5 ml suspensie dimineața și apoi 5 ml suspensie seara.

Copii (cu vârstă între 1 an și 18 ani)

- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul dumneavoastră va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutatei copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g, sau 10 ml suspensie orală). Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic.

Transplant cardiac

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 15 ml suspensie (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 7,5 ml suspensie dimineața și apoi 7,5 ml suspensie seara.

Copii (cu vârstă între 1 an și 18 ani)

- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutatei copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g, sau 15 ml suspensie orală).

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză orală de CellCept trebuie să vă fie administrată la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamentele.
- Doza zilnică este de 15 ml suspensie (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 7,5 ml suspensie dimineața și apoi 7,5 ml suspensie seara.

Copii (cu vârstă între 1 an și 18 ani)

- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutatei copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g, sau 15 ml suspensie orală).

Prepararea medicamentului

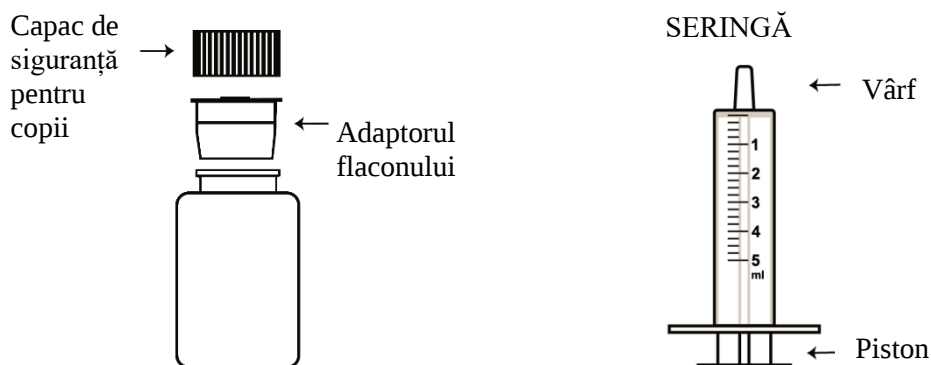
Medicamentul este disponibil sub formă de pulbere. Aceasta trebuie amestecată cu apă purificată înainte de utilizare. În mod normal, farmacistul va prepara medicamentul pentru dumneavoastră. Dacă aveți nevoie să îl preparați singur, vedeți punctul 7 “Prepararea medicamentului”.

Administrarea medicamentului

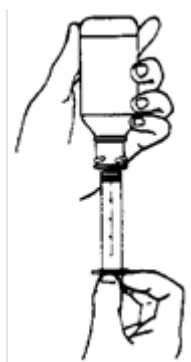
Pentru a măsura doza, trebuie să utilizați seringă și adaptorul puse la dispoziție împreună cu medicamentul. Încercați să nu inhalați pulberea uscată. De asemenea, încercați să nu intre în contact cu

pielea dumneavoastră, să nu vă intre în gură sau nas. Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să vă intre în ochi.

- Dacă aceasta se întâmplă, clătiți-vă ochii cu apă de la robinet. Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să intre în contact cu pielea dumneavoastră.
- Dacă aceasta se întâmplă, spălați bine zona cu săpun și apă.



1. Agitați bine flaconul închis timp de aproximativ 5 secunde înainte de trecerea utilizării.
2. Scoateți capacul securizat pentru copii.
3. Luați seringă și împingeți complet pistonul până la vârful seringii.
4. După aceea, puneți vârful seringii în orificiul de deschidere al adaptorului.
5. Răsturnați întregul ansamblu (flacon și seringă – vezi imaginea de mai jos).



6. Trageți încet pistonul.
Continuați să îl trageți până când în seringă a pătruns cantitatea dorită de medicament.
7. Întoarceți întregul ansamblu înapoi în poziția inițială.
Ținând de corpul seringii, scoateți cu grijă seringă din adaptorul flaconului. Adaptorul flaconului trebuie să rămână în flacon.
Puneți capătul seringii direct în gură și înghițiți medicamentul.
Nu amestecați medicamentul cu niciun alt lichid atunci când îl înghițiți. Închideți flaconul cu capacul securizat pentru copii după fiecare utilizare.
8. Imediat după administrare – demontați seringă și clătiți-o sub un jet de apă de la robinet. Lăsați-o să se usuce la aer înainte de a o utiliza din nou.
Nu fierbeți seringă orală. **Nu** utilizați șervețele care conțin solvenți pentru curățare. **Nu** folosiți materiale sau șervețele pentru uscare.

Contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală în cazul pierderii sau deteriorării ambelor dispozitive și aceștia vă vor recomanda cum să continuați să vă administrați medicația.

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la un spital. De asemenea, faceți aceasta dacă altcineva ia din greșeală medicamentul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă ați uitat să luați CellCept

Oricând ați uitat să luați medicamentul dumneavoastră, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să-l luați la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați CellCept

Nu încetați să luați CellCept decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul dumneavoastră vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, CellCept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătași sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate în respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule sanguine sau semne ale unor infecții.

Lupta împotriva infecțiilor

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Aceasta se întâmplă pentru a-l împiedica să respingă transplantul dumneavoastră. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții cerebrale, ale pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau CellCept au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții adverse generale

Puteți prezenta reacții adverse generale care afectează corpul dumneavoastră ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum ar fi anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum ar fi cea de stomac, toracică, articulară sau musculară), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții adverse pot să includă:

Probleme ale pielii, cum ar fi:

- acnee, herpes, varicela-zoster, îngroșarea pielii, căderea părului, erupție cutanată, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum ar fi:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum ar fi:

- umflarea gingiilor și ulcere la nivelul gurii,
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului,
- tuburări gastro-intestinale inclusiv sângerare,
- tulburări ale ficatului,
- diaree, constipație, stare de rău (greață), indigestie, pierderea poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum ar fi:

- stare de amețeală, somnolență sau amorțeală,
- tremurături, spasme musculare, convulsii,
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum ar fi:

- modificarea tensiunii arteriale, ritm rapid al inimii, lărgirea vaselor de sânge.

Probleme ale plămânilor, cum ar fi:

- pneumonie, bronșită,
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer
- lichid în plămâni sau în piept,
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânătăi.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CellCept

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului, după EXP.
- Perioada de valabilitate a suspensiei reconstituite este de două luni. Nu utilizați suspensia după această dată de expirare.
- Pulbere pentru suspensie orală: a nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
- Suspensia reconstituită: a nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CellCept

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil.
- Fiecare flacon conține 35 g micofenolat de mofetil.
- Celelalte componente sunt sorbitol, dioxid de siliciu coloidal anhidru, citrat de sodiu, lecitină de soia, amestec de arome de fructe, gumă xantan, aspartam* (E 951), parahidroxibenzoat de metil (E 218), acid citric anhidru. Vă rugăm să citiți, de asemenea la pct. 2 “Informații importante privind unele componente ale CellCept” și “CellCept conține sodiu”.
- * conține fenilalanină echivalent la 2,78 mg/5 ml suspensie.

Cum arată CellCept și conținutul ambalajului

- Fiecare flacon de 110 g pulbere pentru suspensie orală conține 35 g de micofenolat de mofetil. Reconstituiți cu 94 ml apă distilată. După reconstituire, volumul suspensiei este de 175 ml, ceea ce asigură un volum ce poate fi utilizat de 160 - 165 ml. 5 ml de suspensie reconstituită conțin 1 g de micofenolat de mofetil.
- De asemenea, sunt puse la dispoziție un adaptor pentru flacon și 2 seringi pentru administrare orală.

7. Prepararea medicamentului

În mod normal, farmacistul va prepara medicamentul pentru dumneavoastră. Dacă aveți nevoie să îl preparați singur, urmați pașii de mai jos:

Încercați să nu inhalați pulberea uscată. De asemenea, încercați să nu între în contact cu pielea dumneavoastră, să nu vă între în gură sau nas.

Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să vă intre în ochi.

- Dacă aceasta se întâmplă, clătiți-vă ochii cu apă de la robinet.

Aveți grijă să nu lăsați medicamentul preparat să intre în contact cu pielea dumneavoastră.

- Dacă aceasta se întâmplă, spălați bine zona cu săpun și apă.

1. Loviți de câteva ori partea de jos a flaconului închis pentru a aduna pulberea.
2. Măsurați într-un cilindru gradat 94 ml apă purificată.
3. Adăugați în flacon aproximativ jumătate din cantitatea totală de apă purificată.
- După aceea, agitați bine flaconul închis timp de aproximativ 1 minut.
4. Adăugați restul de apă.
- După aceea, agitați bine flaconul închis timp de aproximativ încă 1 minut.
5. Îndepărtați capacul securizat pentru copii și împingeți adaptorul flaconului în gâtul acestuia.
6. După aceea, închideți bine flaconul cu capacul securizat pentru copii.
- Acesta va asigura că adaptorul flaconului și capacul securizat pentru copii sunt în poziție corespunzătoare.
7. Scrieți pe eticheta flaconului data de expirare a medicamentului preparat.
- Medicamentul preparat poate fi utilizat timp de 2 luni.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Germania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

CellCept 500 mg comprimate filmate micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CellCept
3. Cum să luați CellCept
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CellCept
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CellCept și pentru ce se utilizează

CellCept conține micofenolat de mofetil:

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit “imunosupresoare”.

CellCept este utilizat pentru a împiedica organismul să respingă un organ transplantat la adulți și copii:

- Un rinichi, o inimă sau un ficat.

CellCept trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- Ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CellCept

ATENȚIONARE

Micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile.

Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu luați CellCept:

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă

- Dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).
- Dacă alăptați.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza CellCept.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv cum este ulcerul gastric
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați CellCept.
- Dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu CellCept.

Efectul expunerii la soare

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați expunerea dumneavoastră la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtând haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizând o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Comprimatele sunt utilizate numai la copii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului.

Dacă aveți nelămuriri legate de tratamentul copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.

CellCept împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, cum sunt medicamentele din plante. Aceasta deoarece CellCept poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează CellCept. În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu CellCept:

- azatioprină sau alte medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar – administrate după o operație de transplant
- colestiramină – utilizată pentru tratamentul colesterolului mare
- rifampicină – un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC)
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni – utilizate pentru probleme cu acidul din stomacul dumneavoastră cum este indigestia
- agenți de legare a fosfatului – utilizați de persoanele care suferă de insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge.
- antibiotice – utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene

- isavuconazol – utilizat pentru a trata infecțiile fungice
- telmisartan – utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută

Vaccinuri

Dacă aveți nevoie să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce utilizați CellCept, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră va trebui să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu CellCept și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

CellCept împreună cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu au niciun efect asupra tratamentului dumneavoastră cu CellCept.

Contracepția în cazul femeilor care iau Cellcept

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu CellCept. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați CellCept
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu CellCept
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu CellCept.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă.

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovariele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau CellCept

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu CellCept.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Planuiți să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.

- Aveți contact sexual fără să folosiți metode contraceptive eficiente.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare CellCept până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23 – 27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător)). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Nu luați CellCept dacă alăptați. Aceasta deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele mamei.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CellCept are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

CellCept conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CellCept

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza pe care o luați depinde de tipul de transplant pe care l-ați făcut. Dozele obișnuite sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului dumneavoastră transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 3 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 4 comprimate (2 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 2 comprimate dimineața și apoi 2 comprimate seara.

Copii

- Comprimatele sunt numai pentru utilizare la copii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.

- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutateii copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza recomandată de întreținere rămâne la 600 mg/m² de două ori pe zi (doză totală zilnică maximă de 2 g). Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic.

Transplant cardiac

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 6 comprimate (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 3 comprimate dimineața și apoi 3 comprimate seara.

Copii

- Comprimatele sunt numai pentru utilizare la copii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza administrată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutateii copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g pe zi).

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză orală de CellCept trebuie să vă fie administrată la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente.
- Doza zilnică este de 6 comprimate (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 3 comprimate dimineața și apoi 3 comprimate seara.

Copii

- Comprimatele sunt numai pentru utilizare la copiii care pot înghiți medicamente solide fără risc de sufocare. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat numai conform prescripției medicului. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de utilizare.
- Doza utilizată variază în funcție de greutatea copilului.
- Medicul copilului va decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutateii copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau “m²”). Doza inițială recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată pe baza evaluării clinice efectuată de către medic. Dacă este bine tolerată, doza poate fi crescută la 900 mg/m² de două ori pe zi, la nevoie (doză totală maximă zilnică de 3 g pe zi).

Administrarea medicamentului

- Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă.
- Nu le rupeți sau striviți.

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie

Dacă ați luat mai mult CellCept decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la un spital. De asemenea, faceți aceasta dacă alteineva ia din greșeală medicamentul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă ați uitat să luați CellCept

Oricând ați uitat să luați medicamentul dumneavoastră, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să-l luați la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați CellCept

Nu încetați să luați CellCept decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul dumneavoastră vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, CellCept poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate în respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule sanguine sau semne ale unor infecții.

Lupta împotriva infecțiilor

CellCept reduce apărarea organismului dumneavoastră. Aceasta se întâmplă pentru a-l împiedica să respingă transplantul dumneavoastră. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții cerebrale, ale pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau CellCept au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții adverse generale

Puteți prezenta reacții adverse generale care afectează corpul dumneavoastră ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum ar fi anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum ar fi cea de stomac, toracică, articulară sau musculară), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții adverse pot să includă:

Probleme ale pielii, cum ar fi:

- acnee, herpes, varicela-zoster, îngroșarea pielii, căderea părului, erupție cutanată, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum ar fi:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum ar fi:

- umflarea gingiilor și ulcere la nivelul gurii,
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului,
- tulburări gastro-intestinale inclusiv sângerare,

- tulburări ale ficatului,
- diaree, constipație, stare de rău (greață), indigestie, pierderea poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum ar fi:

- stare de amețală, somnolență sau amorțeală,
- tremurături, spasme musculare, convulsii,
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum ar fi:

- modificarea tensiunii arteriale, ritm rapid al inimii, lărgirea vaselor de sânge.

Probleme ale plămânilor, cum ar fi:

- pneumonie, bronșită,
- scurtarea respirației, tuse, care poate fi determinată de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii de la nivelul plămânului sunt dilatate anormal) sau de fibroza pulmonară (cicatrizare a plămânilor). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer, lichid în plămâni sau în piept,
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânătăi.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Copiii, în special cei cu vârsta sub 6 ani, pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse, care includ diaree, vărsături, infecții, mai puține celule albe și celule roșii în sânge, și posibil cancer limfatic sau cancer de piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CellCept

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CellCept comprimat filmat

- Substanța activă este micofenolatul de mofetil.

Fiecare comprimat conține 500 mg micofenolat de mofetil.

- Celelalte componente sunt:

- Comprimatele CellCept: celuloză microcristalină, povidonă (K-90), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu (vezi pct. 2 “CellCept conține sodiu”).
- Filmul comprimatului: hipromeloză, hidroxipropil celuloză, dioxid de titan (E 171), polietilen glicol 400, indigo carmin lac de aluminiu (E 132), oxid roșu de fer (E 172).

Cum arată CellCept și conținutul ambalajului

- Comprimatele CellCept sunt de culoare violet. Sunt gravate cu “CellCept 500” pe o față și cu “Roche” pe cealaltă față.
- Sunt disponibile în ambalaje cu 50 (ambalaj tip blister a câte 10 comprimate) sau ambalaje multiple conținând 150 (3 cutii a câte 50 comprimate) comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG, Emil Barell Strasse 1, 79639 Grenzach Wyhlen, Germania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>