

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ROCHE

Προς:

Ένωση Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδος
Ερυθρού Σταυρού 6
151 23 Μαρούσι

Υπόψη:

Προέδρου κου Ιωάννη Ζερβού
Μαρούσι, 13 Νοεμβρίου 2007

Θέμα: Αναθεωρημένες Συνταγογραφικές Πληροφορίες του Φαρμ. Ιδιοσκευάσματος CellCept®

Αξιότιμε κύριε Πρόεδρε,

Με την παρούσα επιστολή θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε, ότι κατόπιν απόφασης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) και με σύμφωνη γνώμη του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), η Roche ανέλαβε την υποχρέωση να ενημερώσει την ιατρική κοινότητα (μέσω επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία της Υγείας») σχετικά με τις νέες συνταγογραφικές πληροφορίες (Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος) του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος CellCept®, όσον αφορά στο λήμμα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τόσο ο ΕΜΕΑ όσο και ο ΕΟΦ συνέστησαν την αποστολή της ως άνω επιστολής και στους Μαιευτήρες-Γυναικολόγους, δεδομένου ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου το CellCept® συνταγογραφείται και από αυτή την ιατρική ειδικότητα.

Η επιστολή του τύπου «Αγαπητέ Επαγγελματία της Υγείας» αποστέλλεται προσωπικά σε κάθε έναν ιατρό/φαρμακοποιό, κ.λπ., μέσω διαδικασίας που καθορίζεται από τον ΕΟΦ.

Δεδομένου ότι η Roche (Hellas) A.E. δεν διαθέτει τις διευθύνσεις των Μαιευτήρων-Γυναικολόγων ιατρών και επειδή η Ένωση Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδος δεν δέχτηκε να μας γνωστοποιήσει τα ονόματα και τις διευθύνσεις των ιατρών-μελών της ως εμπύπντα στις διατάξεις περί προστασίας ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων, σας παρακαλούμε να ενημερώσετε τα μέλη σας για το περιεχόμενο της συνημμένης επιστολής και της επισυναπτόμενης σε αυτή Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος CellCept®, έτσι ώστε και οι Μαιευτήρες-Γυναικολόγοι ιατροί να είναι ενήμεροι για τα νεότερα δεδομένα ασφάλειας του προϊόντος.

Με εκτίμηση,

Για τη Roche (Hellas) A.E.
Δήμητρα Κιντώνη

Κώστας Ντόρτας
Διευθυντής Κανονιστικών & Δημοσίων Υποθέσεων

13 Νοεμβρίου 2007

Θέμα: Συγγενείς δυσπλασίες παρατηρούμενες από τη χρήση του CellCept® κατά τη διάρκεια της κύησης

Αγαπητέ Επαγγελματία της Υγείας,

Η εταιρεία Hoffman-La Roche επιθυμεί να σας ενημερώσει για το νέα δεδομένα ασφάλειας σχετικά με το CellCept®.

Με βάση μία ανασκόπηση του US National Transplantation Pregnancy Registry και μία συνοπτική ανασκόπηση των εκβάσεων των κύσεων από τη βάση δεδομένων της εταιρείας, η παράγραφος 4.6 (Κύηση και Γαλουχία) της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του CellCept® έχει αναθεωρηθεί. Η παράγραφος τώρα περιλαμβάνει την πληροφόρηση ότι οι συγγενείς δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών του ωτός, π.χ. μη φυσιολογική διάπλαση ή μη παρουσία έξω/μέσου ωτός) έχει αναφερθεί σε παιδιά ασθενών που είχαν εκτεθεί σε CellCept® σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεδομένα, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, από το US National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) και το διεθνές σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών της Roche, αποκάλυψαν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών του ωτός (π.χ. μη φυσιολογική διάπλαση ή μη παρουσία έξω/μέσου ωτός) σε παιδιά ασθενών που είχαν εκτεθεί σε CellCept® κατά τη διάρκεια της κύησης.

Από την πρώτη κυκλοφορία του CellCept® στην αγορά το 1995, 43 αναφορές κύσεων με γεννήσεις ζωντανών βρεφών μετά την έκθεση της μητέρας σε CellCept® έχουν αναφερθεί στη Roche. Στις δέκα αναφορές οι εκβάσεις των κύσεων αυτών περιελάμβαναν δομικές δυσπλασίες. Καθώς αυτές οι αναφορές αριθμητικά υπόκεινται στους συνήθεις περιορισμούς της αυθόρμητης αναφοράς, πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Εντούτοις η εταιρεία θεωρεί κατάλληλο να συμπεριλάβει διατύπωση σχετικά με αυτή την παρατήρηση στην παράγραφο της Κύησης της ΠΧΠ.

Υπενθυμίζονται στους επαγγελματίες της υγείας οι ειδικές προειδοποιήσεις σχετικά με τη χρήση του CellCept® στην κύηση.

Δε συνιστάται η χρήση του CellCept® κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και αν τα ενδεχόμενα οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo και θα πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει πιο κατάλληλη διαθέσιμη εναλλακτική θεραπεία.

- Καθώς το CellCept® μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν αυτό χορηγείται σε έγκυο γυναίκα, οι γυναίκες ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευθούν τις γυναίκες ασθενείς για τη χρήση αντισύλληψης και να τις ενημερώσουν σχετικά με τις συγγενείς δυσπλασίες οι οποίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση CellCept® κατά τη διάρκεια της κύησης. Αποτελεσματική αντισύλληψη θα πρέπει να χρησιμοποιείται πριν ξεκινήσει η θεραπεία με CellCept® κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συνιστάται να μην ξεκινήσει η θεραπεία με CellCept® πριν από τη λήψη αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευτούν αμέσως τον ιατρό τους στην περίπτωση που διαπιστωθεί εγκυμοσύνη.

Η Roche θα συνεχίσει να παρακολουθεί την ασφάλεια του CellCept® μέσω των καθιερωμένων μηχανισμών αναφοράς και να ενημερώνει τις κανονιστικές αρχές για οποιεσδήποτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορείτε να μας βοηθήσετε στην παρακολούθηση της ασφάλειας του CellCept® με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών και κύσεων σε εμάς. Σας παρακαλούμε να μας παρέχετε όσο δυνατόν περισσότερη πληροφόρηση, συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού ιστορικού, της ταυτόχρονης χορήγησης φαρμάκων, την ημερομηνία έναρξης και τη διάρκεια της θεραπείας και για τις περιπτώσεις κύησης, πληροφορίες σχετικά με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο αντισύλληψης.

Μπορείτε να μας βοηθήσετε στην παρακολούθηση της ασφάλειας του CellCept® με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών στην εταιρεία μας,

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών
151 25 Μαρούσι Αττικής
Τηλ.: 210 6166100

Το CellCept® (mycophenolate mofetil), το οποίο βρίσκεται στην αγορά για περισσότερο από 10 χρόνια, είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή για την προφύλαξη της οξείας απόρριψης μοσχεύματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν δεχθεί αλλογενή νεφρικά, καρδιακά

ή ηπατικά μοσχεύματα και σε παιδιά (2-18 ετών) που λαμβάνουν νεφρικά μοσχεύματα.

Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε ερώτηση ή χρειάζεστε περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με τη χρήση του CellCept[®], παρακαλώ επικοινωνήστε με τον κo Filippo De Lorenzo, τηλέφωνο επικοινωνίας: 210 6166100

Μετά τιμής,
Roche (Hellas) A.E.
Κ. Ντόρτας
Διευθυντής Κανονιστικών & Δημοσίων Υποθέσεων
F. De Lorenzo
Medical Manager
Specialty Care Unit

Αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στον ΕΟΦ

Παρακαλούμε να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια στον ΕΟΦ (τηλ.: 210 6507380, fax: 210 6549585) συμπληρώνοντας την Κίτρινη Κάρτα, διαθέσιμη και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ. www.eof.gr

Συνημμένο:

Αναθεωρημένη ΠΧΠ με επισημασμένες τις αλλαγές.

Βιβλιογραφία

1. Nicole M. Sifoilis, Lisa A, Coscia, Serban Constantinescu, Antonella F. Lavelanet, Michael J. Moritz, and Vincent T. Armenti, *Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients With Exposure to Mycophenolate Mofetil or Sirolimus. Transplantation 2006; 82:1698-1702*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CellCept 500 mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. CellCept δισκία: ιώδους χρώματος, σχήματος καψιδίου, με χαραγμένη την ένδειξη "CellCept 500" στη μία πλευρά και το «Εταιρικό λογότυπο» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CellCept ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή για την προφύλαξη της οξείας απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς που έχουν δεχθεί αλλογενή νεφρικά, καρδιακά ή ηπατικά μοσχεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με CellCept θα πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται από κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό, ειδικό στις μεταμοσχεύσεις.

Χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού:

Ενήλικες: η από στόματος χορήγηση CellCept θα πρέπει να αρχίζει εντός 72 ωρών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού είναι 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (2 g ημερήσια δόση).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 2 έως 18 ετών): η συνιστώμενη δόση μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι 600 mg/m² χορηγούμενη από στόματος δύο φορές την ημέρα (έως το πολύ 2 g την ημέρα). Τα δισκία CellCept θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μεγαλύτερη του 1,5 m² σε δόση 1 g δύο φορές την ημέρα (2 g ημερήσια δόση). Επειδή κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα με αυξημένη συχνότητα στην ηλικιακή αυτή ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.8) συγκριτικά με τους ενήλικες, μπορεί να απαιτηθεί παροδική μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι σχετικοί κλινικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας της αντίδρασης.

Παιδιά (< 2 ετών): τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα. Τούτα είναι ανεπαρκή για την υπόδειξη συνιστώμενης δοσολογίας, ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση σε μεταμόσχευση καρδιάς:

Ενήλικες: η από στόματος χορήγηση CellCept θα πρέπει να αρχίζει εντός 5 ημερών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιά: δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Χρήση σε μεταμόσχευση ήπατος:

Ενήλικες: θα πρέπει να χορηγείται CellCept ενδοφλεβίως για τις πρώτες 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Αμέσως μετά, χορηγείται CellCept από στόματος, μόλις αυτό μπορεί να γίνει ανεκτό. Η από στόματος συνιστώμενη δόση για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιά: δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος.

Χρήση σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών):

Η συνιστώμενη δόση του 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμό-

σχευση νεφρού και του 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος είναι κατάλληλη για τους ηλικιωμένους.

Χρήση σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας:

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να αποφεύγονται δόσεις μεγαλύτερες από 1 g χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα, εκτός της περιόδου που ακολουθεί αμέσως μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά. Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν μετεγχειρητικά, επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Χρήση σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας:

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Αγωγή κατά τη διάρκεια επεισοδίων απόρριψης:

Το MPA (μυκοφαινολικό οξύ) είναι ο ενεργός μεταβολίτης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ. Η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος δεν οδηγεί σε μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPA, ενώ δεν απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή του CellCept. Δεν υπάρχει καμία βάση για προσαρμογή της δόσης του CellCept μετά από απόρριψη του καρδιακού μοσχεύματος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα κατά την απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος.

4.3 Αντενδείξεις

Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο CellCept (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, το CellCept αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή στο μυκοφαινολικό οξύ. Το CellCept αντενδείκνυται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6). Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για την αναγκαιότητα λήψης αντισυλληπτικών μέτρων βλέπε παράγραφο 4.6.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του CellCept, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την ένταση και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής, παρά με τη χρήση κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα. Σαν γενική συμβουλή και με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, η έκθεση στο ηλιακό και στο υπεριώδες φως θα πρέπει να περιορίζεται φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν CellCept θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης, η αναμενόμενο μώλωπα, αιμορραγία ή οποιαδήποτε άλλη εκδήλωση καταστολής του μυελού των οστών. Η υπερβολική καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνει την ευαισθησία σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων, θανατηφόρων λοιμώξεων και σηψαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που λαμβάνουν CellCept θα πρέπει να ελέγχονται για ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με το ίδιο το CellCept, με ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή, με λοιμώξεις από ιούς ή με κάποιο συνδυασμό αυτών των αιτιών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν CellCept θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, δύο φορές το μήνα κατά το δεύτερο και τρίτο μήνα της θεραπείας και στη συνέχεια μία φορά το μήνα κατά τον πρώτο χρόνο. Αν αναπτυχθεί ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), πιθανόν να ενδείκνυται η διακοπή ή ο τερματισμός της χορήγησης CellCept. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CellCept, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και ότι η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης μπορεί να είναι χρήσιμος. Οι γιατροί που συνταγογραφούν το προϊόν θα πρέπει να ανατρέχουν στις εθνικές οδηγίες για τους εμβολιασμούς κατά της γρίπης. Επειδή το CellCept έχει συσχετιστεί με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων σπανίων περιπτώσεων εξέλκωσης της γαστροεντερικής οδού, αιμορραγίας και διάτρησης, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή

νόσο του πεπτικού συστήματος. Το CellCept είναι ένας αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης (IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase). Θεωρητικά λοιπόν θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του από ασθενείς που έχουν τη σπάνια κληρονομική έλλειψη του ενζύμου φωσφοριβουyl-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HGPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase) όπως στο σύνδρομο Lesch - Nyhan και Kelley - Seegmiller. Συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται το CellCept ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη, διότι μια τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική μείωση της AUC του MPA από τη χολεστυραμίνη, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση του CellCept με φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του CellCept. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ωφέλεια σε σχέση με τον κίνδυνο της μυκοφαινόλης μοφετίλ σε συνδυασμό με το τακρόλιμους ή το σιρόλιμους (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ακυκλοβίρη: υψηλότερες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η μυκοφαινόλη μοφετίλ μαζί με ακυκλοβίρη, σε σύγκριση με τη χορήγηση της ακυκλοβίρης χωριστά. Οι μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPAG (το φαινολικό γλυκουρονίδιο του MPA) (αύξηση MPAG κατά 8 %) ήταν ελάχιστες και δε θεωρούνται κλινικώς σημαντικές. Επειδή οι συγκεντρώσεις του MPAG στο πλάσμα αυξάνονται με την ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και οι συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης, υπάρχει το ενδεχόμενο η μυκοφαινόλη μοφετίλ και η ακυκλοβίρη, ή τα προφάρμακά της, π.χ. η βαλακυκλοβίρη, να ανταγωνίζονται για σωληναριακή απέκκριση και μπορεί να σημειωθούν περαιτέρω αυξήσεις στις συγκεντρώσεις και των δύο ουσιών.

Αντιόξινα με υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου: η απορρόφηση της μυκοφαινόλης μοφετίλ μειώθηκε όταν χορηγήθηκε με αντιόξινα.

Χολεστυραμίνη: μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1,5 g μυκοφαινόλης μοφετίλ σε φυσιολογικά υγιή άτομα, τα οποία προηγουμένως είχαν ακολουθήσει αγωγή με 4 g χολεστυραμίνης τρεις φορές την ημέρα για 4 ημέρες, υπήρξε μία κατά 40 % μείωση της AUC του MPA (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας της πιθανότητας μείωσης της αποτελεσματικότητας του CellCept.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία: θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του CellCept.

Κυκλοσπορίνη Α: η φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης Α (CsA) δεν επηρεάζεται από τη μυκοφαινόλη μοφετίλ. Σε αντίθεση, εάν σταματήσει η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης, πρέπει να αναμένεται αύξηση της AUC του MPA κατά περίπου 30%.

Γκανοισκλοβίρη: με βάση τα αποτελέσματα μιας μελέτης χορήγησης εφάπαξ δόσης από στόματος μυκοφαινόλης μοφετίλ και ενδοφλέβιας γκανοισκλοβίρης στις συνιστώμενες δόσεις και των γνωστών επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του CellCept (βλέπε παράγραφο 4.2) και της γκανοισκλοβίρης, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων (που ανταγωνίζονται για τους μηχανισμούς της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης) θα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων της MPAG και της γκανοισκλοβίρης. Δεν αναμένεται σημαντική τροποποίηση στη φαρμακοκινητική του MPA και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του CellCept. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα CellCept και γκανοισκλοβίρη ή προφάρμακά της, π.χ. βαλγανοισκλοβίρη, οι συστάσεις για τη δόση της γκανοισκλοβίρης θα πρέπει να τηρούνται και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Από στόματος αντισυλληπτικά: οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση CellCept (βλέπε επίσης παράγραφο 5.2).

Ριφαμπικίνη: σε ασθενείς που επίσης δεν λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η συγχορήγηση του CellCept και της ριφαμπικίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση στην έκθεση του MPA (AUC 0-12 ώρες) από 18% σε 70%. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα έκθεσης του MPA και να προσαρμόζεται η δόση του CellCept αντίστοιχα ώστε να διατηρείται η κλινική αποτελεσματικότητα όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται ταυτόχρονα.

Σιρόλιμους: σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, η συγχορήγηση του CellCept με σιρόλιμους είχε ως αποτέλεσμα μειωμένες εκθέσεις του MPA κατά 30-50% σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό του σιρόλιμους και παρόμοιων δόσεων CellCept (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σεβελαμέρη: μείωση στη C_{max} του MPA και AUC_{0-12} κατά 30% και 25% αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν όταν το CellCept συγχορηγήθηκε με σεβελαμέρη χωρίς καθόλου κλινικές επιπτώσεις (π.χ. απόρριψη μωσχεύματος). Συνιστάται, εντούτοις, να χορηγείται το CellCept τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά τη λήψη της σεβελαμέρης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση από την απορρόφηση του MPA. Δεν υπάρχουν δεδομένα για το CellCept και

άλλα δεσμευτικά του φωσφόρου εκτός της σεβελαμέρης.

Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη: δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του MPA.

Νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη: σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση όταν το CellCept χορηγήθηκε ταυτόχρονα με οποιοδήποτε νορφλοξασίνη ή μετρονιδαζόλη ξεχωριστά. Εν τούτοις, ο συνδυασμός με νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη μείωσαν την έκθεση του MPA κατά 30% μετά από εφάπαξ δόση του CellCept.

Τακρόλιμους: σε αποδέκτες ηπατικού μοσχεύματος που ξεκίνησαν με CellCept και τακρόλιμους, η AUC και η C_{max} του MPA, του ενεργού μεταβολίτη του CellCept, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχορήγηση με τακρόλιμους. Σε αντίθεση, υπήρξε περίπου 20% αύξηση της AUC του τακρόλιμους όταν χορηγήθηκαν επανειλημμένες δόσεις CellCept (1,5 g δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς που λάμβαναν τακρόλιμους. Εν τούτοις, σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος η συγκέντρωση του τακρόλιμους δεν φάνηκε να μεταβάλλεται από το CellCept (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Άλλες αλληλεπιδράσεις: ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης και μυκοφαινόλης μοφετίλ σε πιθήκους αυξάνει στο τριπλάσιο την AUC του MPAG στο πλάσμα. Επομένως, άλλες ουσίες που είναι γνωστό ότι υφίστανται νεφρική σωληναριακή απέκκριση μπορεί να ανταγωνίζονται με το MPAG, και ως εκ τούτου να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του MPAG ή της άλλης ουσίας που υφίσταται σωληναριακή απέκκριση.

Εμβόλια από ζώντες οργανισμούς: τα εμβόλια από ζώντες οργανισμούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με κατεσταλμένη ανοσολογική απάντηση. Η απάντηση του αντισώματος σε άλλα εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Συνιστάται η αναβολή της έναρξης θεραπείας με CellCept, μέχρις ότου ληφθεί αρνητικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία κύησης. Πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με CellCept, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίνεται στις ασθενείς η οδηγία να συμβουλευτούν το γιατρό τους αμέσως, εάν προκύψει εγκυμοσύνη. Η χρήση του CellCept κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνιστάται και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν είναι διαθέσιμη καμία άλλη κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Το CellCept θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις έγκυες γυναίκες μόνο εάν το πιθανό όφελος υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του CellCept σε έγκυες γυναίκες. Εν τούτοις, συγγενείς δυσπλασίες συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών του ωτός, π.χ. η φυσιολογική διάπλαση ή η παρουσία έξω/έσου ωτός, έχει αναφερθεί σε παιδιά ασθενών που είχαν εκτεθεί σε CellCept σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Έχει καταδειχθεί ότι η μυκοφαινόλη μοφετίλ απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία αυτή απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων από τη μυκοφαινόλη μοφετίλ στα θηλάζοντα βρέφη, το CellCept αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η φαρμακοδυναμική εικόνα και οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις υποδεικνύουν ότι κάποια τέτοια επίδραση δεν είναι πιθανή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες καλύπτουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες: Οι κύριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του CellCept σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν διάρροια, λευκοπενία, σηψαιμία και έμετο, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για υψηλότερη συχνότητα ορισμένων τύπων λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κακοήθειες: Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του CellCept διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (δεδομένα για 2 g), καρδιάς και ήπατος και ευρίσκονταν υπό παρακολούθηση για 1 τουλάχιστον έτος, αναπτύχθηκε λεμφοπνευμονοπλαστική νόσος ή λέμφωμα σε ποσοστό 0,6 % των ασθενών που λάμβαναν CellCept (2 g ή 3 g ημερησίως) σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Καρκινώματα του δέρματος (εκτός μελανώματος) εμφανίστηκαν στο 3,6 % των ασθενών, ενώ άλλοι τύποι κακοήθειας εμφανίστηκαν στο 1,1 % των ασθενών. δεδομένα ασφάλειας τριών ετών σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί

σε μεταμόσχευση νεφρού και καρδιάς δεν απεκάλυψαν μη αναμενόμενες μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας, συγκριτικά με τα δεδομένα ενός έτους. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ευρίσκονταν υπό παρακολούθηση για διάστημα ενός τουλάχιστον έτους, μικρότερο όμως των τριών ετών.

Ευκαιριακές λοιμώξεις: Όλοι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με το συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (δεδομένα για 2 g), καρδιάς και ήπατος και ευρίσκονταν υπό παρακολούθηση για 1 τουλάχιστον έτος, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν CellCept (2 g ή 3 g ημερησίως) με άλλα ανοσοκατασταλτικά ήταν βλεννογονοδερματική καντιντίαση, ιαμμία/σύνδρομο CMV (κυτταρομεγαλοϊού) και απλός έρπης. Η αναλογία των ασθενών με ιαμμία/σύνδρομο CMV ήταν 13,5 %.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 2 έως 18 ετών): Σε μια κλινική μελέτη επί 92 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας από 2 έως 18 ετών στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m² μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν γενικώς παρόμοια προς εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν 1 g CellCept δύο φορές την ημέρα. Πάντως τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με τη θεραπεία, ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν συχνότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες: διάρροια, σπυραιμία, λευκοπενία, αναιμία και λοίμωξη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών): Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί γενικώς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οφείλονται στην ανοσοκαταστολή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν CellCept ως μέρος μιας συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής των ιστών νόσου από κυτταρομεγαλοϊό) και πιθανόν γαστρεντερικής αιμορραγίας και πνευμονικού οιδήματος, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που πιθανόν ή δυνατόν να σχετίζονται με το CellCept και αναφέρθηκαν σε ≥1/10 και σε ≥1/100 έως <1/10 των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε CellCept στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (δεδομένα για 2 g), καρδιάς και ήπατος παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Σηψαιμία, γαστρεντερική καντιντίαση, ουρολοίμωξη, έρπης απλός, έρπης ζωστήρας
	Συχνές	Πνευμονία, γρίπη, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, μονιλίαση αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερική λοίμωξη, καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα, κολπίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, δερματική κνίδα, κολπική καντιντίαση, ρινίτιδα.
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Πολύ συχνές	-
	Συχνές	Καρκίνος δέρματος, καλόηθες νεόπλασμα δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
	Συχνές	Πανκυτταροπενία, λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	-
	Συχνές	Οξέωση, υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, υπομαγνησιαμία, υπασβεστιαμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερχλιπιδαιμία, υποφωσφοραμία, υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	-
	Συχνές	Διέγερση, συγχυτική κατάσταση, κατάθλιψη, άγχος, σκέψη μη φυσιολογική, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	-
	Συχνές	Σπασμός, υπερωπία, τρόμος, υπηλία, μυασθενικό σύνδρομο, ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσγενεσία
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	-
	Συχνές	Ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές Συχνές	- Υπόταση, υπέρταση, αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές Συχνές	- Υπεξωκοτική συλλογή, δύσπνοια, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές	Εμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία Αμφοραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, περιτονίτιδα διαπυρηνική, ειλεός, κολίτιδα, γαστρικό έλκος, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, μετεωρισμός, ερνηή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Συχνές	- Ηπατίτιδα, ίκτερος, υπερχολερυθραιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Συχνές	- Υπερτροφία δέρματος, εξάνθημα, ακμή, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Συχνές	- Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές Συχνές	- Νεφρική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	- Οίδημα, πυρεξία, ρίγη, άλγος, αίσθημα κακουχίας, εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Συχνές	- Αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο

Σημείωση: Στις μελέτες φάσης III για την πρόληψη απόρριψης σε μεταμόσχευση νεφρού, καρδιάς και ήπατος, αντιμετωπίστηκαν 501 (2g CellCept ημερησίως), 289 (3g CellCept ημερησίως) και 277 (2g ενδοφλεβίως / 3g από στόματος CellCept ημερησίως) ασθενείς, αντιστοίχως.

Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις που Πιθανόν ή Δυνατόν να Σχετίζονται με το CellCept και Αναφέρθηκαν σε Ασθενείς που Ακολούθησαν Αγωγή με CellCept σε Συνδυασμό με Κυκλοσπορίνη και Κορτικοστεροειδή κατά τη Διάρκεια των Κλινικών Νεφρικών, Καρδιακών και Ηπατικών Μελετών.

Εντός των κατηγοριών οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται υπό επικεφαλίδες συχνότητας, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστης συχνότητας (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες καλύπτουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του CellCept:

Το είδος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων του CellCept που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του, είναι παρόμοιο εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες μελέτες σε μεταμοσχεύσεις νεφρού, καρδιάς και ήπατος. Ακολούθως περιγράφονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν επιπλέον μετά την κυκλοφορία, με τις αναφερόμενες συχνότητες, εφόσον είναι γνωστές, εντός παρενθέσεων.

Γαστρεντερικό: κολίτιδα συμπεριλαμβανομένης κολίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό, ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), παγκρεατίτιδα ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και ατροφία της εντερικής λάχνης.

Διαταραχές σχετιζόμενες με την ανοσοκαταστολή: σοβαρές λοιμώξεις, απειλητικές για τη ζωή, συμπεριλαμβανόμενες μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, φυματίωση και άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη. Έχουν αναφερθεί ακοκκιοκυτταραιμία ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$) και ουδετεροπενία, ως εκ τούτου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν CellCept (βλέπε παράγραφο 4.4). Υπήρξαν αναφορές απλαστικής αναιμίας και καταστολής του μυελού των οστών σε ασθενείς που λάμβαναν CellCept, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες.

Υπερευαίσθησία: έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, συμπεριλαμβανομένων αγγειονευρωτικού

οιδήματος και αναφυλακτικής αντίδρασης.

Συγγενείς δυσπλασίες: βλέπε περισσότερες λεπτομέρειες στην παράγραφο 4.6.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφορές υπερδοσολογίας με μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχουν ληφθεί από κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις της υπερδοσολογίας στις οποίες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, τα συμπτώματα εμπίπτουν στα πλαίσια της γνωστής εικόνας ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναμένεται ότι η υπερδοσολογία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ θα μπορούσε πιθανώς να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και καταστολή του μυελού των οστών (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν αναπτυχθεί ουδετεροπενία, η δοσολογία του CellCept θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αιμοδιύλιση δεν θα πρέπει να αναμένεται να απομακρύνει κλινικά σημαντικές ποσότητες του MPA και του MPAG. Τα απολύματα του χολικού οξέος, όπως η χολεστυραμίνη, μπορούν να αποβάλλουν το MPA με το να μειώσουν την εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA06

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ είναι ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του MPA. Το MPA είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ινουλίνης και συνεπώς αναστέλλει την *de novo* οδό σύνθεσης του νουκλεοτιδίου της γουανουίνης χωρίς ενσωμάτωση στο DNA. Επειδή τα T- και B- λεμφοκύτταρα εξαρτώνται άμεσα, όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό τους, από την *de novo* σύνθεση των πουρινών ενώ άλλοι τύποι κυττάρων μπορούν να χρησιμοποιούν οδούς διάσωσης, το MPA έχει ισχυρότερη κυτταροστατική δράση επί των λεμφοκυττάρων απ' ό,τι σε άλλους κυτταρικούς τύπους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από στόματος χορήγηση, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ υφίσταται ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση και πλήρη μεταβολισμό πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία σε ενεργό μεταβολίτη, το MPA. Όπως αποδεικνύεται από την καταστολή της οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η ανοσοκατασταλτική δράση του CellCept σχετίζεται με τη συγκέντρωση του MPA. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης μυκοφαινολάτης μοφετίλ, σύμφωνα με την AUC του MPA, είναι 94 % σε σχέση με την ενδοφλέβια χορηγούμενη μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στο βαθμό απορρόφησης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (AUC του MPA) που χορηγήθηκε σε δόσεις των 1,5 g δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση. Πάντως, το C_{max} του MPA μειώθηκε κατά 40 % παρουσία τροφής. Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είναι συστηματικώς μετρήσιμη στο πλάσμα, μετά την από στόματος χορήγηση. Σε κλινικές συγκεντρώσεις, το MPA δεσμεύεται σε ποσοστό 97 % με τη λευκοματίνη του πλάσματος.

Ως αποτέλεσμα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας, παρατηρούνται συνήθως δευτερογενείς αυξήσεις της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα σε περίπου 6-12 ώρες μετά τη δόση. Μία μείωση της AUC του MPA της τάξης του 40 % περίπου, σχετίζεται με τη συγχορήγηση χολεστυραμίνης (4 g τρεις φορές την ημέρα), γεγονός που αποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσό εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας.

Το MPA μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονική μεταφοράση προς σχηματισμό φαινολικού γλυκουρονιδίου του MPA (MPAG), το οποίο είναι φαρμακολογικά ανενεργό.

Μια αμελητέα ποσότητα ουσίας αποβάλλεται ως MPA (< 1 % της δόσης) στα ούρα. Η από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης μυκοφαινολάτης μοφετίλ έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ανάκτηση της χορηγηθείσας δόσης. Το 93% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 6 % στα κόπρανα. Το μεγαλύτερο μέρος (περίπου 87 %) της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως MPAG. Σε κλινικές απαντώμενες συγκεντρώσεις, τα MPA και MPAG δεν απομακρύνονται με αιμοκάθαρση. Πάντως, σε υψηλές συγκεντρώσεις MPAG στο πλάσμα (> 100 g/ml), απομακρύνονται μικρές ποσότητες MPAG. Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση και κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (< 40 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), οι μέσες τιμές της AUC του MPA ήταν περίπου 30 % χαμηλότερες και της C_{max} περίπου 40% χαμηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν κατά την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (3-6 μήνες μετά).

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μελέτη εφάπαξ δόσης (6 άτομα ανά ομάδα), η μέση τιμή της AUC του MPA στο πλάσμα που παρατηρήθηκε σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 ml • min⁻¹ • 1,73 m⁻²) ήταν 28-75 % υψηλότερη σε σχέση με τις μέσες τιμές που παρατηρήθηκαν σε φυσιο-

λογικά υγιή άτομα ή σε άτομα με μικρότερου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Πάντως, η μέση τιμή της AUC του MPAG κατά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν 3-6 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απ' ό,τι σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε φυσιολογικά υγιή άτομα, σύμφωνα με τη γνωστή νεφρική απέκκριση του MPAG. Πολλαπλές δόσεις της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Επιβραδυνόμενη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος: Σε ασθενείς με επιβραδυνόμενη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση, η μέση τιμή της AUC (0-12 ώρες) του MPA ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση χωρίς επιβραδυνόμενη λειτουργία μοσχεύματος. Η μέση τιμή της AUC (0-12 ώρες) του MPAG στο πλάσμα ήταν 2-3 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς χωρίς επιβραδυνόμενη λειτουργία μοσχεύματος. Σε ασθενείς με επιβραδυνόμενη λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος υπάρχει περίπτωση να παρουσιαστεί παροδική αύξηση του ελεύθερου κλάσματος και της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα. Τροποποίηση της δόσης του CellCept δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη.

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε εθελοντές με αλκοολική κίρρωση, οι ηπατικές διαδικασίες γλυκουρονικής σύζευξης του MPA παρέμειναν σχετικά ανεπηρέαστες από την παρεγχυματική ηπατική νόσο. Τα αποτελέσματα της ηπατικής νόσου στη διαδικασία αυτή πιθανώς εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη νόσο. Πάντως, ηπατική νόσος που προξενεί κυρίως χολική βλάβη, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, μπορεί να επιδειξει ένα διαφορετικό αποτέλεσμα.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 2 έως 18 ετών): Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε 49 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m² μυκοφαινολάτης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Με τη δόση αυτή παρατηρήθηκαν τιμές AUC του MPA παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λάμβαναν 1 g CellCept δύο φορές την ημέρα κατά την πρώιμη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Οι τιμές AUC του MPA κατά την πρώιμη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση ήταν παρόμοιες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών): Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του CellCept σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει επίσημα αξιολογηθεί.

Από στόματος αντισυλληπτικά: Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάζονται από τη συγχορήγηση CellCept (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5). Μια μελέτη επί της συγχορήγησης CellCept (1 g δύο φορές την ημέρα) και συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (0,02 mg έως 0,04 mg) και λεβονοργεστρέλη (0,05 mg έως 0,15 mg), δεσογεστρέλη (0,15 mg) ή γεστοδένη (0,05 mg έως 0,10 mg), η οποία διεξήχθη σε 18 μη υποβληθείσες σε μεταμόσχευση γυναίκες (που δεν λάμβαναν άλλα ανοσοκατασταλτικά) για 3 συνεχόμενους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, δεν έδειξε κλινικώς σημαντική επίδραση του CellCept στην κατασταλτική επί της ωορρηξίας δράση των από στόματος αντισυλληπτικών. Τα επίπεδα των LH, FSH και της προγεστερόνης στον ορό δεν επηρεάστηκαν σημαντικά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειραματικά μοντέλα, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν προκάλεσε την εμφάνιση όγκων. Η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε στις μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα, οδήγησε σε περίπου 2 - 3 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή C_{max}) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα και 1,3-2 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή C_{max}) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα.

Δύο γενotoξικές μετρήσεις (in vitro μέτρηση λεμφώματος μύος και in vivo μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό οστών μύος) έδειξαν δυναμικό της μυκοφαινολάτης μοφετίλ για πρόκληση χρωμοσωματικών εκτροπών. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να συσχετιστούν με το φαρμακοδυναμικό τρόπο δράσης, την αναστολή δηλαδή της νουκλεοτιδικής σύνθεσης σε ευαίσθητα κύτταρα. Άλλες in vitro δοκιμασίες για την ανίχνευση της μετάλλαξης των γονιδίων δεν κατέδειξαν γενotoξική δραστηριότητα. Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων, σε από στόματος χορηγούμενες δόσεις έως και 20 mg • kg⁻¹ • ημέρα⁻¹. Η συστηματική έκθεση σ' αυτή τη δόση αντιπροσωπεύει 2 - 3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και 1,3-2 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μία μελέτη για τη γονιμότητα των θηλυκών και την αναπαραγωγή που διεξήχθη σε επίμυς, από στόματος χορηγούμενες δόσεις των 4,5 mg • kg⁻¹ • ημέρα⁻¹ προκάλεσαν δυσπλασίες (σπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, αγναθίας και του υδροκεφάλου) στην πρώτη γενεά απογόνων, απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική

έκθεση σε αυτή τη δόση ήταν περίπου 0,5 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Καμία επίδραση επί της γονιμότητας ή των παραμέτρων αναπαραγωγής δεν ήταν εμφανής στις μητέρες των ζώων, ή στην επακόλουθη γενιά.

Σε μελέτες τερατογένεσης σε επίμυς και κουνέλια, παρατηρήθηκαν παλίνδρομες κυήσεις και δυσπλασίες, σε επίμυς στα $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ημέρα}^{-1}$ (συμπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και του υδροκεφάλου) και σε κουνέλια στα $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ημέρα}^{-1}$ (συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και νεφρικών ανωμαλιών, όπως έκτοπος καρδία και έκτοποι νεφροί και διαφραγματοκήλη και ομφαλοκήλη), απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτά τα επίπεδα είναι περίπου ισοδύναμη με ή λιγότερη από 0,5 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα, για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Βλέπε παράγραφο 4.6.

Το αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν στις τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν με μυκοφαινόλη μοφετίλ σε επίμυ, μυ, σκύλο και πίθηκο. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης, τα οποία είναι ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 2 g/ημέρα για αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές επιδράσεις στο σκύλο σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Γαστρεντερικές και νεφρικές επιδράσεις που συμφωνούν με την αφυδάτωση, παρατηρήθηκαν επίσης στον πίθηκο στην υψηλότερη δόση (επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή υψηλότερα από την κλινική έκθεση). Η εικόνα της μη κλινικής τοξικότητας της μυκοφαινόλης μοφετίλ φαίνεται να είναι σύμφωνη με τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, οι οποίες τώρα παρέχουν στοιχεία για την ασφάλεια, τα οποία είναι περισσότερο σχετικά με τον πληθυσμό των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.8).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

CellCept δισκία:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

πολυβιδόνη (K-90)

νατριούχος διασπαιρούμενη καρμελλόζη

στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίων:

υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη

υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

διοξείδιο τιτανίου (E171)

πολυαιθυλενογλυκόλη 400

λάκα αλουμινίου ινδικοκαρμινίου (E132)

ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχει εφαρμογή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε την κυψέλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CellCept 500 mg δισκία: 1 κουτί περιέχει 50 δισκία (σε συσκευασία κυψελών των 10 δισκίων)

1 κουτί περιέχει 150 δισκία (σε συσκευασία κυψελών των 10 δισκίων)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Επειδή η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει επιδειξει τερατογόνο δράση σε επίμυς και κουνέλια, τα δισκία CellCept δεν πρέπει να συνθλιβονται. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/005/002 CellCept (50 δισκία)

EU/1/96/005/004 CellCept (150 δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουαρίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Φεβρουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19.10.2007

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>