

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila (*mycophenolate mofetil*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas (kapsulas)

Iegarenas, zilā/brūnā krāsā, apzīmētas ar melnu uzrakstu "CellCept 250" uz kapsulas vāciņa un "ROCHE" uz kapsulas korpusa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CellCept indicēts kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc allogēnas nieres, sirds vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Devas

#### Lietošana nieres transplantācijas gadījumā

##### *Pieaugušie*

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nieres transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

##### *Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā*

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Kapsulas drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m<sup>2</sup>, mikofenolāta mofetila kapsulas drīkst parakstīt devā 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m<sup>2</sup>, mikofenolāta mofetila kapsulas drīkst parakstīt devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

##### *Pediātriskā populācija < 2 gadiem*

Ir maz datu par drošību un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

### Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacientiem pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

CellCept intravenozi (i.v.) jāievada pirmās 4 dienas pēc aknu transplantācijas, pēc tam pēc iespējas ātrāk jāsāk lietot CellCept iekšķīgi, ja pacienta stāvoklis to pieļauj. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu transplantācijas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana īpašās pacientu grupās

#### *Gados vecāki pacienti*

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar transplantētu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta transplantētās nieres darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar transplantētām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

#### *Smagi aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar transplantētu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Ārstēšana tremes epizodes laikā*

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (*mycophenolic acid* – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; nav nepieciešama CellCept devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. CellCept devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

#### *Pediātriskā populācija*

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

### Lietošanas veids

#### *Iekšķīgai lietošanai.*

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, kapsulas nedrīkst atvērt vai saspīst, lai izvairītos no kapsulās esošā pulvera ieelpošanas vai tiešas saskares ar ādu vai gļotādām. Ja šāda saskare ar zālēm notikusi, rūpīgi nomazgāt skarto ādu ar ūdeni un ziepēm; acis skalot ar tīru ūdeni.

### 4.3. Kontrindikācijas

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisko preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

#### Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresantus, tai skaitā CellCept, ir palielināts oportūnistisko (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju) infekciju, letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss, (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla leukoencefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto CellCept un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanos. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

### Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto CellCept, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar CellCept, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijām. Pacienti, kuri lieto CellCept, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), CellCept lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto CellCept, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar CellCept vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt noderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

### Kuņģa un zarnu trakts

CellCept lietošana bijusi saistīta ar biežākām gremošanas sistēmas blakusparādībām, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. CellCept uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

CellCept ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nīhana (*Lesch-Nyhan*) un Kellija-Zīgmillera (*Kelley-Seegmiller*) sindromu.

### Mijiedarbība

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, takrolimu, sirolimu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestiramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties CellCept līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolimu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pievienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

CellCept neiesaka lietot kopā ar azatioprīnu, jo to vienlaicīga lietošana nav pētīta.

Mikofenolāta mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolimu nav noskaidrota (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas risks, nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45% līdz 49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23% līdz 27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm, grūtniecības testiem) pirms CellCept lietošanas, tās laikā un pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuras lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

## Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

## Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem.

## Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

## Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

### Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad CellCept ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MPA iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus CellCept saņēmēšajiem pacientiem, kas lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot CellCept vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot CellCept vienlaicīgi ar PSI.

### Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestiramīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt CellCept efektivitāti.

#### Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties CellCept efektivitāte.

#### Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30%. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar CellCept un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50% mazāka nekā pacientiem, kas lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas CellCept devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē  $\beta$ -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

#### Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

Zināts par MPA koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50% pacientiem ar nieres transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc antibiotiku lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust. Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, CellCept deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

#### Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot CellCept vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas CellCept devas.

#### Trimetoprimis/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

### Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar CellCept, ieteicams ievērot piesardzību.

### Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības ( $AUC_{0-\infty}$ ) palielināšanos par 35%.

### Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un CellCept lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar CellCept ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

### Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz CellCept un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, CellCept devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kas vienlaikus lieto CellCept un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu noteikumi un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota CellCept ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga CellCept un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību ( $AUC_{0-12h}$ ) par 18 – 70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot CellCept devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

### Sevelamers

Novērots, ka CellCept un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA  $C_{max}$  un  $AUC_{0-12h}$  attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot CellCept vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz MPA uzsūkšanos. Nav datu par CellCept lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem, izņemot sevelameru.

### Takrolīms

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sāka CellCept un takrolīma lietošana, takrolīma vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, CellCept aktīvā metabolīta, AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolīmu, takrolīma AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas CellCept devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem transplantēta niere, CellCept neietekmēja takrolīma koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Dzīvas vakcīnas

Pacientiem ar traucētu imunitāti nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Antivielu veidošanās pret citām vakcīnām var būt pavājināta (skatīt 4.4. apakšpunktu).



## Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrecijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

### Grūtniecība

CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu, ja nav iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts, lai izslēgtu zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par palielinātu spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku, un jākonsultē par grūtniecības nepieļaušanu un plānošanu.

Pirms uzsākt CellCept terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8–10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12–33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23–27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2–3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4–5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcreģistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti CellCept iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ir novērotas iedzimtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, auskļēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzimta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktilija, sindaktilija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, *spina bifida*;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzimtas horoīdā tīklojuma cistas;
- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, CellCept ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrums. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē, un viņiem ir jāapspriež ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem iespējamais ar bērna radīšanu saistītais risks.

### Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās

iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Māģītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CellCept mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CellCept var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar CellCept lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

#### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkrētizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži	Retāk
Pseudolinfoma	Retāk	Retāk	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Acidoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Podagra	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži	Bieži
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertonija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk	Bieži
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Bronhektāzes	Retāk	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ezofagīts	Bieži	Bieži	Bieži
Eruktācija	Retāk	Retāk	Bieži
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži	Retāk
Stomatīts	Bieži	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk	Retāk

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

##### Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportunistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportunistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar CellCept ārstētajiem pacientiem, ziņots par

BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar CellCept ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā iegūta *Pelger-Huet* patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem CellCept, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemēzi, melēnu un gastrītu un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar CellCept saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārkstiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

#### Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kuryja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralgija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru

līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

### Īpašas pacientu grupas

#### Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem CellCept kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

## **4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēc reģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošības aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, CellCept lietošanu jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

#### Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T



šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA  $C_{max}$  uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

### Izkliede

Enterohepatiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6 – 12 h pēc preparāta lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40% saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepatiskā recirkulācija.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un  $C_{max}$  bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlīnu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

### Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepatiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas MMF blakusparādības (caureju, leikopēniju).

### Eliminācija

Neliels daudzums preparāta (< 1% devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93% lietotās devas izdaloties urīnā un 6% - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87%) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums.

Ietekmējot zāļu enterohepatisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepatiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta

iedarbība, ja CellCept tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadišanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

#### Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC<sub>0–12h</sub> bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC<sub>0–12h</sub> līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

#### Aknu darbības traucējumi

Brīvpātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

#### Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie rādītāji tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nieri, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC rādītāji gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nieri, kuri saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC rādītāji visās vecuma grupās bija līdzīgi.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

#### Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par CellCept (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonoregestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu CellCept ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot CellCept, perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai  $C_{max}$ ) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieru transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai  $C_{max}$ ) par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kuri lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kroplības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālīja) un trušiem pēc 90 mg/kg /dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa un zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīnikas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskās drošības datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### CellCept kapsulas

preželatinizēta kukurūzas ciete,  
kroskarmelozes nātrija sāls,  
polividons (K-90),  
magnija stearāts.

#### Kapsulas apvalks

želatīns,  
indigokarmīns (E132),  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172),  
sarkanais dzelzs oksīds (E172),  
titāna dioksīds (E171),  
melns dzelzs oksīds (E172),  
kālija hidroksīds,  
šellaks.

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija folijas blisteru plāksnītes

CellCept 250 mg kapsulas:	1 kartona kastīte satur 100 kapsulas (blisterī pa 10 kapsulām)
	1 kartona kastīte satur 300 kapsulas (blisterī pa 10 kapsulām)
	daudzdevu iepakojumi ar 300 (3 iepakojumi pa 100) kapsulām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/96/005/001 CellCept	(100 kapsulas)
EU/1/96/005/003 CellCept	(300 kapsulas)
EU/1/96/005/007 CellCept	(300 (3x100) kapsulas, daudzdevu iepakojums)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 14. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 13. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 500 mg mikofenolāta mofetila (*mycophenolate mofetil*) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts vai gandrīz balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai indicēts kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc allogēnas nierēs vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

**UZMANĪBU: CELLCEPT I.V. LIETOJAMO ŠĶĪDUMU NEDRĪKST IEVADĪT ĀTRAS VAI BOLUS INTRAVENOZAS INJEKCIJAS VEIDĀ.**

#### Devas

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ir alternatīva zāļu forma CellCept perorālām zāļu formām (kapsulām, tabletēm un pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai), ko var lietot līdz 14 dienām. CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sākumdeva jāievada 24 stundu laikā pēc transplantācijas.

#### Nieru transplantācijas gadījumā

Ieteicamā deva pacientiem pēc nierēs transplantācijas ir 1 g divreiz dienā (2 g dienā).

#### Aknu transplantācijas gadījumā

Ieteicamā CellCept infūzijas deva pacientiem pēc aknu transplantācijas ir 1 g divreiz dienā (2 g dienā). Intravenozi (i.v.) CellCept jāturpina lietot pirmās 4 dienas pēc aknu transplantācijas, sākot perorālu CellCept lietošanu, tiklīdz tā ir panesama. Ieteicamā CellCept perorālā deva pacientiem ar transplantētām aknām ir 1,5 g divreiz dienā (3 g dienā).

### Lietošana īpašās pacientu grupās

#### *Pediātriskā populācija*

CellCept infūzijas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem nav pierādīta. CellCept farmakokinētikas dati bērniem pēc nieru transplantācijas nav pieejami. Farmakokinētikas dati bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

#### *Gados vecāki pacienti*

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru vai aknu transplantācijas ir 1 g divreiz dienā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar transplantētu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta transplantētās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar transplantētām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

#### *Smagi aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar transplantētu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Ārstēšana tremes epizodes laikā*

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (*mycophenolic acid* – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; CellCept devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana nav nepieciešama. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

#### *Pediātriskā populācija*

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

### Lietošanas veids

Pēc atšķaidīšanas līdz 6 mg/ml koncentrācijai CellCept 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā perifērā vai centrālā vēnā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, jāizvairās no CellCept 500 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sausā pulvera vai pagatavotu šķīdumu tiešas saskares ar ādu vai gļotādām. Ja šāda saskare ar zālēm notikusi, rūpīgi nomazgāt skarto ādu ar ziepēm un ūdeni; acis skalot ar tīru ūdeni.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir alerģija pret polisorbātu 80.
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

- CellCept terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisko preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

##### Infekcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, tajā skaitā CellCept, ir paaugstināts oportūnisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju), letālu infekciju un sepzes risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla encefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imunosupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto CellCept un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanu. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

##### Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto CellCept, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar CellCept, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijas. Pacientiem, kuri lieto CellCept, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), CellCept lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto CellCept, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar CellCept vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt noderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

### Kuņģa un zarnu trakts

CellCept lietošana bijusi saistīta ar biežākām gremošanas sistēmas blakusparādībām, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. CellCept uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

CellCept ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nīhana /*Lesch-Nyhan*/ un Kellijsa-Zīgmillers /*Kelley-Seegmiller*/ sindromu.

### Mijiedarbība

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, takrolimu, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, sirolimu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestiramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties CellCept līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Pēc CellCept intravenozas ievades var būt vērojama zināmas pakāpes enterohepātiska recirkulācija. Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolimu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pievienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

CellCept neiesaka lietot kopā ar azatioprīnu, jo to vienlaicīga lietošana nav pētīta.

Mikofenolāta mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolimu nav noskaidrota (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45% līdz 49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23% līdz 27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm un grūtniecības testiem) pirms CellCept



lietošanas, tās laikā un pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kas lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

#### Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

#### Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem.

#### Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

#### Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestatamīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt CellCept efektivitāti.

### Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties CellCept efektivitāte.

### Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30%. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar CellCept un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50% mazāka nekā pacientiem, kas lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas CellCept devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē  $\beta$ -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

### Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

Ziņots par MPA koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50% pacientiem ar nieres transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc antibiotiku lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust. Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatīnot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, CellCept deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

### Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot CellCept vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas CellCept devas.

### Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

### Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar CellCept, ieteicams ievērot piesardzību.

### Izavukonazols

Lietojojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības ( $AUC_{0-\infty}$ ) palielināšanos par 35%.

### Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un CellCept lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar CellCept ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

### Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz CellCept un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, CellCept devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kas vienlaikus lieto CellCept un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu noteikumi un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota CellCept ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga CellCept un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību ( $AUC_{0-12h}$ ) par 18 – 70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot CellCept devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

### Sevelamers

Novērots, ka CellCept un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA  $C_{max}$  un  $AUC_{0-12h}$  attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot CellCept vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz MPA uzsūkšanos. Nav ziņu par CellCept lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem, izņemot sevelameru.

### Takrolims

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sāka CellCept un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, CellCept aktīvā metabolīta, AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas CellCept devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem transplantēta niere, CellCept neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Dzīvas vakcīnas

Pacientiem ar traucētu imunitāti nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Antivielu veidošanās pret citām vakcīnām var būt pavājināta (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrēcijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

## 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

### Grūtniecība

CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu, ja nav iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts, lai izslēgtu zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par palielinātu grūtniecības spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku, un jākonsultē par grūtniecības nepieļaušanu un plānošanu.

Pirms uzsākt CellCept terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8–10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12–33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23–27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2–3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4–5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcregistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti CellCept iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ir novērotas iedzimtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, ausklēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzimta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktilija, sindaktilija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, spina bifida;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzimtas horoīdā tīklojuma cistas;

- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reprodaktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, CellCept ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrums. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši ar reprodaktīvo potenciālu ir jāinformē, un viņiem ir jāapspriež ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem iespējamais ar bērna radīšanu saistītais risks.

### Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā. Pētījumos par auglību un reprodaktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reprodaktivitātes rādītājiem.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

CellCept mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CellCept var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar CellCept lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere un aknas.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>		
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk
Ekhimoze	Bieži	Bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži
Pseudolimfoma	Retāk	Retāk
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
Acidoze	Bieži	Bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>		
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>
	Biežums	Biežums
Podagra	Bieži	Bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži
<b>Psihiskie traucējumi</b>		
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertoniya	Bieži	Bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		
Bronhektāzes	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
Ezofagīts	Bieži	Bieži
Eruktācija	Retāk	Retāk
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži
Stomatīts	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		
Akne	Bieži	Bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		
Artralģija	Bieži	Bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži



<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	Biežums	Biežums
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk

Ar infūziju perifērā vēnā saistītās nevēlamās blakusparādības bija flebīts un tromboze, kas abas novērotas 4% pacientu, kuri ārstēti ar CellCept 500 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Laundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4 apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

##### Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportunistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4 apakšpunktu). Būtiskākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportunistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar CellCept ārstētajiem pacientiem ziņots par BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

##### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar CellCept ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā iegūta *Pelger-Huet* anomālija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos asins izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem CellCept, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos laikā bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematēmēzi, melēnu un gastrīta un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar CellCept saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārktiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

#### Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem CellCept kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju

### **4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēc reģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošības aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, CellCept lietošanu jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

#### Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolismu programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Izkliede

Pēc intravenozas ievades mikofenolāta mofetils tiek pakļauts ātram un pilnīgam metabolismam par aktīvu metabolītu – MPA. Pamatsavienojumu – mikofenolāta mofetilu – var noteikt sistēmiski intravenozas infūzijas laikā. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Enterohepatiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6 – 12 h pēc preparāta lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40% saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepatiskā recirkulācija.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un  $C_{max}$  bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlinu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

### Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepātiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas MMF blakusparādības (caureju, leikopēniju).

### Eliminācija

Neliels daudzums preparāta (< 1% devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93% lietotās devas izdaloties urīnā un 6% - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87%) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums. Ietekmējot zāļu enterohepātisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepātiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīnesa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja CellCept tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

### Ekvivalence ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām

MPA AUC rādītājs pēc 1 g CellCept intravenozas ievades divreiz dienā pacientiem pēc nieres transplantācijas agrīnā pēctransplantācijas fāzē bija līdzīgs tam, kādu novēroja pēc 1 g CellCept perorālas lietošanas divreiz dienā. Pacientiem pēc aknu transplantācijas, ievadot 1 g CellCept intravenozi divreiz dienā un pēc tam lietojot 1,5 g CellCept iekšķīgi divreiz dienā, MPA AUC rādītājs bija līdzīgs tam, kāds konstatēts pacientiem pēc nieres transplantācijas, lietojot 1 g CellCept divreiz dienā.

## Īpašas pacientu grupas

### Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

### Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC<sub>0–12 h</sub> bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC<sub>0–12 h</sub> līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

### Aknu darbības traucējumi

Brīvprātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

### Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par CellCept (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonoregestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu CellCept ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot CellCept, perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C<sub>max</sub>) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kroplības žurkām radās pēc 6 mg/kg<sup>-1</sup> dienā<sup>-1</sup> lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ekstopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa un zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīniskas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskās drošības datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

Polisorbāts 80,  
Citronskābe,  
Sālsskābe,  
Nātrija hlorīds.

### **6.2. Nesaderība**

CellCept 500 mg pulveri koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sajaukt vai ievadīt vienlaicīgi caur vienu un to pašu katetru ar citām intravenozi lietojamām zālēm vai infūziju maisījumiem nedrīkst.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai: 3 gadi.

Sagatavots šķīdums un šķīdums infūzijām: ja šķīdums infūzijām netiek sagatavots tieši pirms ievadīšanas, infūzija jāsāk 3 stundu laikā pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Sagatavots šķīdums un šķīdums infūzijām: uzglabāt temperatūrā 15°C - 30 °C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

20 ml (1.klases) caurspīdīga stikla flakoni ar pelēku butilgumijas aizbāzni un alumīnija aizdari ar noņemamu plastmasas vāciņu. CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pieejams iepakojumā par 4 flakoniem.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

### **Infūziju šķīduma pagatavošana (6 mg/ml)**

CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai nesatur antibakteriālu konservantu, tādēļ preparāta šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai jāpagatavo 2 posmos: pirmais posms ir šķīdināšana ar 5% glikozes šķīdumu intravenozai infūzijai, otrais posms ir atšķaidīšana ar 5% glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām. Tālāk sniegta sīkāka informācija par šķīduma sagatavošanu.

#### 1. posms

- a. 1 g devas sagatavošanai izmanto divus CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakonus. Katra flakona saturu šķīdina, injicējot 14 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām.
- b. Viegli kratiet flakonu, lai izšķīdinātu medicīnisko preparātu, iegūstot gaiši dzeltenu šķīdumu.
- c. Pirms tālākas šķīdināšanas apskatiet, vai šķīdums nesatur nogulsnes un vai nav mainījusies tā krāsa. Ja ir redzamas nogulsnes vai krāsas pārmaiņas, iznīciniet flakonu.

#### 2. posms

- a. Tālāk atšķaidiet abu flakonu saturu (aptuveni 2 x 15 ml) ar 140 ml 5% glikozes šķīduma intravenozām infūzijām. Šķīduma beigu koncentrācija ir 6 mg/ml mikofenolāta mofetila.
- b. Apskatiet, vai infūziju šķīdums nesatur nogulsnes un vai nav mainījusies tā krāsa. Ja ir redzamas nogulsnes vai krāsas pārmaiņas, iznīciniet infūziju šķīdumu.

Ja šķīdums infūzijām netiek sagatavots tieši pirms ievadīšanas, infūzija jāsāk 3 stundu laikā pēc zaļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas. Uzglabājiet šķīdumus 15 °C – 30 °C temperatūrā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 14. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 13. marts

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pudele satur 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas satur 35 g mikofenolāta mofetila (*mycophenolate mofetil*). 5 ml pagatavotas suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai indicēts kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc allogēnas nierēs, sirds vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Devas

#### Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

##### *Pieaugušie*

Ārstēšana ar 1 g/5 ml pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g), t.i. 5 ml perorālas suspensijas divas reizes dienā.

##### *Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā*

Mikofenolāta mofetila 1 g/5 ml pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai deva ir 600 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g/10 ml perorālas suspensijas dienā). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

##### *Pediātriskā populācija < 2 gadiem*

Ir maz datu par drošumu un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

### Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacienti pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

CellCept intravenozi (i.v.) jāievada pirmās 4 dienas pēc aknu transplantācijas, pēc kā pēc iespējas ātrāk jāsāk lietot CellCept iekšķīgi, ja pacienta stāvoklis to pieļauj. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu transplantācijas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana īpašās pacientu grupās

#### *Gados vecāki pacienti*

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar transplantētu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta transplantētās nieres darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar transplantētām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

#### *Smagi aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar transplantētu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Ārstēšana tremes epizodes laikā*

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir MPA mikofenolskābe (*mycophenolic acid* – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; nav nepieciešama CellCept devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. CellCept devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

#### *Pediātriskā populācija*

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

### Lietošanas veids

#### Iekšķīgai lietošanai.

##### *Piezīme:*

Ja nepieciešams, CellCept 1 g/5 ml pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var ievadīt caur nazogastrālo zondi ar minimālo izmēru 8 franču vienības (iekšējais diametrs vismaz 1,7 mm).

### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, jāizvairās no sausa pulvera ieelpošanas vai tiešas saskares ar ādu vai gļotādām, kā arī no pagatavotas suspensijas tiešas saskares ar ādu. Ja šāda saskare ar zālēm notikusi, rūpīgi nomazgāt skarto ādu ar ziepēm un ūdeni; acis skalot ar tīru ūdeni.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisko preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

#### Infekcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, tajā skaitā CellCept, ir paaugstināts oportūnisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju), letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla encefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imunosupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto CellCept un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaīna uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanu. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

#### Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto CellCept, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar CellCept, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijas. Pacientiem, kuri lieto CellCept, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), CellCept lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto CellCept, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar CellCept vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt noderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

#### Kuņģa un zarnu trakts

CellCept lietošana bijusi saistīta ar biežākām blakusparādībām gremošanas sistēmā, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. CellCept uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

CellCept ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nīhana /*Lesch-Nyhan*/ un Kellijsa-Zīgmillersa /*Kelley-Seegmiller*/ sindromu.

#### Mijiedarbība

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, takrolimu, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, sirolimu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestiramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties CellCept līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolimu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pievienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

CellCept neiesaka lietot kopā ar azatioprīnu, jo to vienlaicīga lietošana nav pētīta.

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur aspartāmu. Jāievēro piesardzība, ja CellCept 1 g/5 ml pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nozīmē pacientiem ar fenilketonūriju (skatīt 6.1. apakšpunktu).

Mikofenolāta mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolimu nav noskaidrota (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Šīs zāles satur sorbitu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesamību.

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45% līdz 49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23% līdz 27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamajiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm un grūtniecības testiem) pirms CellCept lietošanas, tās laikā un pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuras lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

### Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

### Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem.

### Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

## Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

### Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad CellCept ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MPA iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus CellCept saņēmēšajiem pacientiem, kuri lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot CellCept vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot CellCept vienlaicīgi ar PSI.

### Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestiramīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt CellCept efektivitāti.

### Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties CellCept efektivitāte.

### Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30%. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar CellCept un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50% mazāka nekā pacientiem, kuri lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas CellCept devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē  $\beta$ -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

#### Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

Ziņots par MPA koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50% pacientiem ar nieru transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc antibiotiku lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust. Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatāinot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, CellCept deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

#### Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot CellCept vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas CellCept devas.

#### Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

#### Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar CellCept, ieteicams ievērot piesardzību.

#### Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības ( $AUC_{0-\infty}$ ) palielināšanos par 35%.

#### Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un CellCept lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar CellCept ārstētiem pacientiem, kuri vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

#### Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz CellCept un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, CellCept devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kas vienlaikus lieto CellCept un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu noteikumi un pacienti rūpīgi jānovēro.

#### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota CellCept ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga CellCept un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību ( $AUC_{0-12h}$ ) par 18 – 70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt

MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot CellCept devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

#### Sevelamers

Novērots, ka CellCept un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA  $C_{max}$  un  $AUC_{0-12h}$  attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot CellCept vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz MPA uzsūkšanos. Nav ziņu par CellCept lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem, izņemot sevelameru.

#### Takrolims

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sāka CellCept un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, CellCept aktīvā metabolīta, AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas CellCept devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem transplantēta niere, CellCept neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### Dzīvas vakcīnas

Pacientiem ar traucētu imunitāti nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Antivielu veidošanās pret citām vakcīnām var būt pavājināta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrēcijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

#### Grūtniecība

CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu, ja nav iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts, lai izslēgtu zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par palielinātu grūtniecības spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku, un jākonsultē par grūtniecības nepieļaušanu un plānošanu.



Pirms uzsākt CellCept terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejaušai mikofenolāta iedarbībai. 8–10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12–33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23–27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2–3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4–5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcregistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti CellCept iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ir novērotas iedzimtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, aukslēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzimta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktilija, sindaktilija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, spina bifida;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzimtas horoīdā tīklojuma cistas;
- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, CellCept ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrums. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts

koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē, un viņiem ir jāapspriež ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem iespējama ar bērna radīšanu saistītais risks.

### Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

CellCept mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CellCept var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar CellCept lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6), leukopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimozē	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži	Retāk
Pseudolimfoma	Retāk	Retāk	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Acidoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Podagra	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži	Bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertonija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk	Bieži
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Bronhektāzes	Retāk	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ezofagīts	Bieži	Bieži	Bieži
Eruktācija	Retāk	Retāk	Bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži	Retāk
Stomatīts	Bieži	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk	Retāk

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombināciju, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

##### Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportūnistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Npietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacientiem, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar CellCept ārstētajiem pacientiem ziņots par BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

##### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar CellCept ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā arī iegūta *Pelger-Huet* patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos asins izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem CellCept, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematēmēzi, melēnu un gastrīta un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar CellCept saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārktiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

#### Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pediātriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem CellCept kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

## **4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošības aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, CellCept lietošanu jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestīramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

#### Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisksIMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā persistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA



AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA  $C_{max}$  uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

### Izkliede

Enterohepatiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6 – 12 h pēc preparāta lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40% saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepatiskā recirkulācija.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un  $C_{max}$  bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlīnu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

### Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepatiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas MMF blakusparādības (caureju, leukopēniju).

### Eliminācija

Neliels daudzums preparāta (< 1% devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93% lietotās devas izdaloties urīnā un 6% - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87%) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums. Ietekmējot zāļu enterohepatisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanās piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepatiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja CellCept tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) MPA vidējais AUC plazmā

bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadišanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

#### Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC<sub>0–12h</sub> bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC<sub>0–12h</sub> līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaisītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

#### Aknu darbības traucējumi

Brīvprātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

#### Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie rādītāji tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nieri, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC rādītāji gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nieri, kuri saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC rādītāji visās vecuma grupās bija līdzīgi.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

#### Pacienti, kuri lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par CellCept (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonoregestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu CellCept ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot CellCept, perorālo kontraceptīvo līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēnēzes pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C<sub>max</sub>) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C<sub>max</sub>) par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kropļības žurkām radās pēc 6 mg/kg dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/ dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa un zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīniskas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskās drošības datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
sorbīts,

koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,  
nātrija citrāts,  
sojas pupiņu lecitīns,  
augļu smaržvielu maisījums,  
ksantāna sveķi,  
aspartāms\* (E951),  
metilparahidroksibenzoāts (E218);  
bezūdens citronskābe.

\*satur fenilalanīna ekvivalentu līdz 2,78 mg/5 ml suspensijas

### **6.2. Nesaderība**

CellCept pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai uzglabāšanas laiks ir 2 gadi.  
Pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 2 mēneši.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai un pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Katra pudele ar 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila. Pēc izšķīdināšanas suspensijas tilpums ir 175 ml, lietošanai izmantojamais tilpums ir 160 – 165 ml. 5 ml pagatavotās suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila. Iepakojumā ir arī pudeles adapteris un 2 dozatori iekšķīgai lietošanai.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Suspensiju no CellCept 1 g/5 ml pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pirms izsniegšanas pacientam ieteicams pagatavot farmaceitam. Šķīdināšanas laikā un pēc šķīdināšanas slaukot pudeles/vāciņa ārējo virsmu un galdu, ieteicams valkāt vienreizlietojamus cimdus. Suspensijas pagatavošana

1. Vairākas reizes piesitiet slēgtai pudelei, lai padarītu pulveri irdenu.
2. Graduētā cilindrā ielejiet 94 ml attīrīta ūdens.
3. Pievienojiet aptuveni pusi no kopējā attīrītā ūdens daudzuma pudelei un slēgtu pudeli kārtīgi kratiet aptuveni 1 minūti.
4. Pievienojiet atlikušo ūdens daļu un kārtīgi kratiet pudeli aptuveni 1 minūti.
5. Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu un ievietojiet pudeles kaklā pudeles adapteri.
6. Stingri aizveriet pudeli ar bērniem neatveramo vāciņu. Tas nodrošinās pudeles adaptera pareizu atrašanos pudelē, un vāciņu nevarēs atvērt bērni.
7. Uz pudeles etiķetes uzrakstiet pagatavotās suspensijas derīguma datumu (pagatavotās suspensijas uzglabāšanas laiks ir divi mēneši).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 14. februāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 13. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā tabletē ir 500 mg mikofenolāta mofetila (*mycophenolate mofetil*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotas tabletes (tabletes)

Kapletes formas tabletes violetā krāsā, ar “CellCept 500” iegravētu tabletes vienā pusē un “Roche” tabletes otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

CellCept indicēts kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc allogēnas nierēs, sirds vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Devas

#### Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

##### *Pieaugušie*

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

##### *Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā*

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Tabletes drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m<sup>2</sup> devā 1g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

##### *Pediātriskā populācija < 2 gadiem*

Ir maz datu par drošību un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

### Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacienti pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

#### *Pieaugušie*

CellCept intravenozi (i.v.) jāievada pirmās 4 dienas pēc aknu transplantācijas, pēc kā pēc iespējas ātrāk jāsāk lietot CellCept iekšķīgi, ja pacienta stāvoklis to pieļauj. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu transplantācijas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

#### *Pediātriskā populācija*

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

### Lietošana īpašās pacientu grupās

#### *Gados vecāki pacienti*

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar transplantētu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta transplantētās nieres darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar transplantētām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

#### *Smagi aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar transplantētu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Ārstēšana tremes epizodes laikā*

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (*mycophenolic acid* – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; nav nepieciešama CellCept devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. CellCept devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

#### *Pediātriskā populācija*

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

### Lietošanas veids

#### Iekšķīgai lietošanai.

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, tabletes nedrīkst sasmalcināt.

### 4.3. Kontrindikācijas

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisko preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

#### Infekcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, tajā skaitā CellCept, ir paaugstināts oportūnisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju), letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla encefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto CellCept un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem CellCept nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanos. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

### Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto CellCept, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar CellCept, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijas. Pacientiem, kuri lieto CellCept, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), CellCept lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto CellCept, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar CellCept vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt noderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

### Kuņģa un zarnu trakts

CellCept lietošana bijusi saistīta ar biežākām blakusparādībām gremošanas sistēmā, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. CellCept uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

CellCept ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nīhana /*Lesch-Nyhan*/ un Kellijsa-Zīgmillersa /*Kelley-Seegmiller*/ sindromu.

### Mijiedarbības

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, takrolimu, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, sirolimu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestiramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties CellCept līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolimu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pevienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

CellCept neiesaka lietot kopā ar azatioprīnu, jo to vienlaicīga lietošana nav pētīta.

Mikofenolāta mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolimu nav noskaidrota (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).



## Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45% līdz 49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23% līdz 27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm un grūtniecības testiem) pirms CellCept lietošanas, tās laikā un pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuras lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

## Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

## Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem.

## Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

## Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

### Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad CellCept ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MPA iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus starp CellCept saņēmušajiem pacientiem, kuri lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot CellCept vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot CellCept vienlaicīgi ar PSI.

### Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestamīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt CellCept efektivitāti.

#### Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties CellCept efektivitāte.

#### Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30%. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar CellCept un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50% mazāka nekā pacientiem, kuri lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas CellCept devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē  $\beta$ -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

#### Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

Zināts par MPA koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50% pacientiem ar nieres transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc antibiotiku lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust. Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, CellCept deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

#### Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot CellCept vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas CellCept devas.

#### Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

### Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar CellCept, ieteicams ievērot piesardzību.

### Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības ( $AUC_{0-\infty}$ ) palielināšanos par 35%.

### Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un CellCept lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar CellCept ārstētiem pacientiem, kuri vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

### Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz CellCept un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, CellCept devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kuri vienlaikus lieto CellCept un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu noteikumi un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota CellCept ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga CellCept un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību ( $AUC_{0-12h}$ ) par 18 – 70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot CellCept devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

### Sevelamers

Novērots, ka CellCept un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA  $C_{max}$  un  $AUC_{0-12h}$  attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot CellCept vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz MPA uzsūkšanos. Nav ziņu par CellCept lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem, izņemot sevelameru.

### Takrolīms

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sākti CellCept un takrolīma lietošana, takrolīma vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, CellCept aktīvā metabolīta, AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolīmu, takrolīma AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas CellCept devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem transplantēta niere, CellCept neietekmēja takrolīma koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Dzīvas vakcīnas

Pacientiem ar traucētu imunitāti nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Antivielu veidošanās pret citām vakcīnām var būt pavājināta (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrecijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms CellCept terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

### Grūtniecība

CellCept lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu, ja nav iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts, lai izslēgtu zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par palielinātu grūtniecības spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku, un jākonsultē par grūtniecības nepieļaušanu un plānošanu.

Pirms uzsākt CellCept terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8–10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu - 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12–33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23–27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2–3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4–5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcreģistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti CellCept iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ir novērotas iedzimtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, aukslēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzimta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktīlija, sindaktīlija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, spina bifida;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzimtas horoīdā tīklojuma cistas;
- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, CellCept ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrums. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē, un viņiem ir jāapspriež ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem iespējamais ar bērna radīšanu saistītais risks.

## Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

CellCept mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CellCept var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar CellCept lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimozē	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži	Retāk
Pseudolimfoma	Retāk	Retāk	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Acidoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Podagra	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži	Bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertonija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk	Bieži
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Bronhektāzes	Retāk	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ezofagīts	Bieži	Bieži	Bieži
Eruktācija	Retāk	Retāk	Bieži



<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>	<b>Biežums</b>
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži	Retāk
Stomatīts	Bieži	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>			
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk	Retāk

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

##### Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportūnistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākāsa infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar CellCept ārstētajiem pacientiem ziņots par BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

##### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar CellCept ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā iegūta *Pelger-Huet* patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos asins izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem CellCept, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemezi, melēnu un gastrīta un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar CellCept saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārktiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

#### Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

#### Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem CellCept kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

## **4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošības aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, CellCept lietošanu jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestīramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

#### Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA  $C_{max}$  uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

### Izkliede

Enterohepatiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6 – 12 h pēc preparāta lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40% saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepatiskā recirkulācija.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un  $C_{max}$  bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlīnu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

### Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepatiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas MMF blakusparādības (caureju, leikopēniju).

### Eliminācija

Neliels daudzums preparāta (< 1% devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93% lietotās devas izdaloties urīnā un 6% - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87%) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums. Ietekmējot zāļu enterohepatisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepatiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja CellCept tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

## Īpašas pacientu grupas

### Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

### Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC<sub>0–12 h</sub> bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC<sub>0–12 h</sub> līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaisītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

### Aknu darbības traucējumi

Brīvprātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

### Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie rādītāji tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nierī, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC rādītāji gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nierī, kuri saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC rādītāji visās vecuma grupās bija līdzīgi.

### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

### Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par CellCept (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem iekšķīgiem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonoregestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu CellCept ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot CellCept, perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C<sub>max</sub>) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C<sub>max</sub>) par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kuri lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kroplības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa un zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīniskas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskās drošības datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### CellCept tabletes

mikrokristāliskā celuloze,  
polividons (K-90),  
kroskarmelozes nātrija sāls,  
magnija stearāts.

#### Tabletes apvalks

hidroksipropilmetilceluloze,  
hidroksipropilceluloze,  
titāna dioksīds (E171),  
polietilēnglikols 400,  
indigokarmīna alumīnija laka (E132),  
sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alūmīnija folijas blisteru plāksnītes

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes: 1 kartona kastīte satur 50 tabletes (blisterī pa 10 tabletēm)

daudzdevu iepakojumi satur 150 (3 iepakojumi pa 50) tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tabletes daudzdevu iepakojumā)

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 14. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 13. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

- CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
- CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai:

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

### Ražotāja(u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

- CellCept 250 mg kapsulas
- CellCept 500 mg apvalkotās tabletes

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas un grūtniecības nepieļaušanas anketas saturu un formātu, kā arī par komunikācijas un materiālu izplatīšanas veidiem un citiem saistītajiem jautājumiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir nodrošināt, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti apzinās teratogenitāti un mutagenitāti, grūtniecības testu nepieciešamību pirms CellCept lietošanas sākšanas, kontracepcijas līdzekļu izmantošanas nepieciešamību gan vīriešiem, gan sievietēm, un to, kā rīkoties, ja CellCept terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū tiek izplatīts CellCept, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri pacientiem varētu izrakstīt CellCept tiek piegādāti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošs materiāls ārstiem;
- pacientu informācijas paka.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā izglītojošā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.

Pacientu informācijas pakā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- norādījumi pacientiem.

Izglītojošiem materiāliem ir jāsaturs šādi galvenie elementi:

Jānodrošina atsevišķi veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem paredzēti norādījumi. Pacientiem paredzētajos materiālos attiecīgi jānošķir informācija vīriešiem un informācija sievietēm. Norādījumos jāiekļauj šāda informācija:

- katra norādījuma ievadā lasītājam paskaidros, ka šo norādījumu mērķis ir informēt par to, ka jāizvairās pakļaut augli šo zāļu iedarbībai, un kāsamazināt ar mikofenolāta mofetila lietošanu iedzimto defektu un spontāno abortu risku. Tiks paskaidrots, ka, lai gan šie norādījumi ir ļoti svarīgi, tajos nav sniegta pilna informācija par mikofenolāta mofetilu, un ka rūpīgi jāizlasa arī zālēm pievienotais zāļu apraksts (ZA) (veselības aprūpes speciālistiem) un lietošanas instrukcija (pacientiem);
- pamatinformācija par mikofenolāta mofetila teratogenitāti un mutagenitāti cilvēkam. Šajā sadaļā tiks sniegta svarīga pamatinformācija par mikofenolāta mofetila teratogenitāti un mutagenitāti. Tā, saskaņā ar ZA minētajiem datiem, informēs par riska veidu un pakāpi. Šajā sadaļā sniegtā informācija ļaus pareizāk saprast risku un pamatos grūtniecības nepieļaušanas pasākumu nepieciešamību. Norādījumos jāiekļauj informācija, ka pacientiem nav atļauts šīs zāles nodot jebkurai citai personai;
- pacientu konsultēšana: šajā sadaļā uzsvērs rūpīga un nepārtraukta dialoga starp pacientu un veselības aprūpes speciālista nepieciešamību par mikofenolāta mofetila radīto risku grūtniecībai un attiecīgu riska mazināšanas stratēģiju, arī citu zāļu izvēli, ja tā ir iespējama. Tiks uzsvērtā nepieciešamība plānot grūtniecību;
- nepieciešamība izvairīties no augļa pakļaušanas zāļu iedarbībai: norādījumi par kontracepciju pacientiem ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas ar mikofenolāta mofetilu, tās laikā un pēc terapijas kursa beigām. Tiks izskaidrotas kontracepcijas prasības dzimumaktīviem vīriešiem (arī pēc vazektomijas) un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu. Tiks norādīts uz nepieciešamību pirms mikofenolāta mofetila lietošanas, tās laikā un pēc ārstēšanas izmantot kontracepcijas līdzekļus, kā arī sniegta nepārprotama informācija par kontracepcijas līdzekļu izmantošanas turpināšanu pēc ārstēšanas beigām.

Turklāt sievietēm paredzētajā informācijā jābūt izskaidrotām prasībām attiecībā uz grūtniecības testu nepieciešamību pirms ārstēšanas ar mikofenolāta mofetilu un tās laikā, arī ieteikumam par diviem negatīviem grūtniecības testa rezultātiem pirms terapijas sākšanas, kā arī norādījumiem par šo testu veikšanas laiku. Tiks izskaidrota arī nepieciešamība ārstēšanas laikā veikt nākamās grūtniecības testus.

- ieteikums pacientiem terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nekļūt par asins donoriem. Turklāt vīriešiem terapijas laikā un 90 dienas pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nav atļauts kļūt par spermas donoriem.
- ieteikums par rīcību gadījumos, kad mikofenolāta mofetila lietošanas laikā vai drīz pēc tās beigām ir iestājusies grūtniecība vai ir aizdomas par tās iestāšanos. Pacienti tiks informēti, ka viņiem nav jāpārtrauc mikofenolāta mofetila lietošana, bet gan nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu. Tiks paskaidrots, ka katrā konkrētajā gadījumā pareiza rīcība tiks noteikta, pamatojoties uz individuālās ieguvuma un riska attiecības novērtējumu un ārstējošā ārsta un pacientes konsultāciju rezultātiem.

Turklāt ar nacionālo kompetento iestādi tiks saskaņota grūtniecības novērojuma anketa ar jautājumiem par zāļu iedarbību grūtniecības laikā (arī to lietošanas laiku un devām), terapijas ilgumu pirms grūtniecības un tās laikā, citu zāļu vienlaicīgu lietošanu, zināmo teratogenitātes risku un pilnīgu informāciju par iedzimtajām anomālijām.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 250 mg cietās kapsulas  
mycophenolate mofetil

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

100 cietās kapsulas  
300 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jālieto uzmanīgi  
Neatveriet un nespiediet kapsulas, neieelpojiet kapsulā esošo pulveri un neļaujiet tam nokļūt saskarē ar ādu

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/001 100 cietās kapsulas  
EU/1/96/005/003 300 cietās kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA DAUDZDEVU IEPAKOJUMAM (IESKAITOT *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 250 mg cietās kapsulas  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

Daudzdevu iepakojums: 300 (3 iepakojumi pa 100) cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jālieto uzmanīgi  
Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, neieelpojiet kapsulā esošo pulveri un neļaujiet tam nokļūt saskarē ar ādu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS DAUDZDEVU IEPAKOJUMĀ (BEZ BLUE BOX)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 250 mg cietās kapsulas  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

100 cietās kapsulas. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Kapsulas jālieto uzmanīgi  
Neatveriet un nespiediet kapsulas, neicelpojiet kapsulā esošo pulveri un neļaujiet tam nokļūt saskarē ar ādu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**FOLIJAS BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 250 mg kapsulas  
mycophenolate mofetil

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katrs flakons satur 500 mg mikofenolāta mofetila (hidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī polisorbātu 80, citronskābi, sālsskābi un nātrija hlorīdu.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai  
4 flakoni

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Tikai intravenozām infūzijām  
Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Izvairieties no infūzijas šķīduma saskares ar ādu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas: 3 stundas

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai  
mycophenolate mofetil  
Tikai intravenozām infūzijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
mycophenolate mofetil

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra pudele ar 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila.

5 ml suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila pēc izšķīdināšanas.

Pēc izšķīdināšanas lietojamais suspensijas tilpums ir 160 – 165 ml.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī aspartamu (E951) un metilparahidroksibenzoātu (E218).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

**Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai**

1 pudele, 1 pudeles adapteris un 2 dozatori iekšķīgai lietošanai

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas

Pirms lietošanas pudeli kārtīgi sakratīt

**Pirms izsniegšanas pacientam suspensiju ieteicams pagatavot farmaceitam**

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neieelpojiet pulveri pirms suspensijas pagatavošanas un neļaujiet tam nokļūt uz ādas

Izvairieties no pagatavotas suspensijas saskares ar ādu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas: 2 mēneši

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 1 g/5 ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai  
mycophenolate mofetil

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra pudele ar 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila.  
5 ml suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila pēc izšķīdināšanas.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī aspartamu (E951) un metilparahidroksibenzoātu (E218).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas

Pirms lietošanas pudeli kārtīgi sakratīt

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Neieelpojiet pulveri pirms suspensijas pagatavošanas un neļaujiet tam nokļūt uz ādas  
Izvairieties no pagatavotas suspensijas saskares ar ādu

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas: 2 mēneši  
Izlietot līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katrā tabletē ir 500 mg mikofenolāta mofetila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

50 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Nesaspiediet tabletes

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tabletes jālieto uzmanīgi

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/002

**13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA DAUDZDEVU IEPAKOJUMAM (IESKAITOT *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

Daudzdevu iepakojums: 150 tabletes (3 iepakojumi par 50) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Nesaspiediet tabletes

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tabletes jālieto uzmanīgi

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅA DAUDZDEVU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes  
mycophenolate mofetil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I)**

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

50 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Nesaspiediet tabletes

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tabletes jālieto uzmanīgi

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/005/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

cellcept 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**FOLIJAS BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CellCept 500 mg tabletes  
mycophenolate mofetil

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### CellCept 250 mg cietās kapsulas mycophenolate mofetil

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas
3. Kā lietot CellCept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CellCept
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto**

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.
- CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas**

##### **BRĪDINĀJUMS**

Mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

##### **Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet šīs zāles. Ja Jums rodas šaubas, pirms CellCept lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CellCept terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto CellCept;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms CellCept terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Saules staru iedarbība**

CellCept vājina organisma aizsargspējas. Līdz ar to ir palielināts ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

## **Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

## **Citas zāles un CellCept**

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, augu preparātus. Tas ir nepieciešams, jo CellCept var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt CellCept iedarbību.

Pirms CellCept lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādu no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību un tiek lietotas pēc transplantācijas operācijas;
- kolestiramīns — zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- rifampicīns — antibiotikas, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai;
- antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori — zāles, kas neitralizē kuņģa skābi kuņģa darbības traucējumu gadījumos;
- fosfātu saistītāji — zāles, ko lieto cilvēki ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs;
- antibiotikas – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- isavukonazols – zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telmisartāns – zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

## **Vakcīnas**

Ja CellCept lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

Cellcept lietošanas laikā un vismaz 6 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat nodot asinis. Cellcept lietošanas laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīrieši nedrīkst būt spermas donori.

## **CellCept kopā ar uzturu un dzērienu**

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

### **Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept**

Ja Jūs esat sieviete un Jums var būt grūtniecība, CellCept lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, tostarp šādos gadījumos:

- pirms Jūs sākat lietot CellCept;
- nepārtraukti CellCept lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc CellCept terapijas pārtraukšanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi. Tiks ņemts vērā Jūsu individuālais gadījums. Vēlams izmantot divas kontracepcijas metodes, jo tā tiek mazināts neplānotas grūtniecības risks. **Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūs domājat, ka Jūsu lietotā kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību vai, gadījumā, ja esat aizmirsusi lietot kontracepcijas zāles.**

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušās tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcas vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespējamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

### **Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept**

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamus riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreižu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvu kontracepcijas metožu lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot CellCept.

### **Grūtniecība**

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

CellCept nedrīkst lietot periodā kamēr baro bērnu ar krūti, jo neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

CellCept mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

### **CellCept satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot CellCept**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz CellCept lietot**

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par parastajām devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

### **Nieru transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 8 kapsulas (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa svaru (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai “m<sup>2</sup>”). Ieteicamā deva ir 600 mg/m<sup>2</sup>, lietojot divreiz dienā.

### **Sirds transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 12 kapsulas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

### **Aknu transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā CellCept deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsiat spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 12 kapsulas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

### **Zāļu lietošana**

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens.

- Nesalauziet un nesaspiediet kapsulas.
- Nelietojiet, ja tās ir bojātas, atvērtas vai ieplaisājušas.



Uzmanieties, lai no bojātās kapsulas izbirušais pulveris nenokļūst acīs vai mutē.

- Ja tas notiek, izskalojiet acis un muti ar lielu daudzumu tīra ūdens.

Uzmanieties, lai no bojātās kapsulas izbirušais pulveris nenonāktu saskarē ar ādu.

- Ja tas notiek, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni.

#### **Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis vairāk CellCept nekā noteikts, informējiet par to savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Rīkojieties tā arī tajā gadījumā, ja kāds cits ir nejauši lietojis šīs zāles. Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot CellCept**

Ja esat aizmirsis lietot zāles, iedzeriet tās tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet lietošanu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot CellCept**

Nepārtrauciet CellCept lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī CellCept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība:**

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

#### **Bieži sastopami traucējumi**

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes.

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem var rasties dažādas blakusparādības, piemēram, caureja, infekcijas, samazināts balto un sarkano asins šūnu skaits.

#### **Infekciju apkarošana**

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

#### **Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis**

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

#### **Vispārējās blakusparādības**

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības:

**Ādas bojājumi**, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

**Urīnceļu darbības traucējumi**, piemēram:

- asins piejaukums urīnā.

**Gremošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi**, piemēram,

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

**Nervu sistēmas traucējumi**, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

**Sirds un asinsvadu darbības traucējumi**, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, paātrināta sirdsdarbība un asinsvadu paplašināšanās.

**Plaušu darbības traucējumi**, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

**Citi traucējumi**, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt CellCept**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz/EXP”.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CellCept satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.  
Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - CellCept kapsula: preželatinizēta kukurūzas ciete, kroskarmelozes nātrija sāls, polividons (K-90), magnija stearāts.
  - kapsulas apvalks: želatīns, indigokarmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds, šellaks.

### CellCept ārējais izskats un iepakojums

- CellCept kapsulas ir garenas kapsulas, kuru viens gals ir zilā un otrs brūnā krāsā. Uz kapsulas vāciņa ar melniem burtiem ir uzdrukāts uzraksts “CellCept 250” un “Roche” uz kapsulas korpusa.
- CellCept ir pieejams iepakojumā pa 100 vai 300 kapsulām (abos gadījumos blisterī pa 10 kapsulām) vai daudzdevu iepakojumā ar 300 (3 iepakojumi pa 100) kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Eesti

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### Lietuva

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### Malta

(See Ireland)

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai mycophenolate mofetil

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas
3. Kā lietot CellCept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CellCept
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Zāļu sagatavošana

#### **1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto**

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas**

##### **BRĪDINĀJUMS**

Mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

##### **Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi, polisorbātu 80 vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet CellCept. Ja Jums rodas šaubas, pirms CellCept lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CellCept terapijas uzsākšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto CellCept;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms CellCept terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

## **Saules staru iedarbība**

CellCept vājina organisma aizsargspējas. Līdz ar to ir palielināts ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to,:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

## **Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem, jo infūziju drošums un efektivitāte pediatriem pacientiem nav pierādīta.

## **Citas zāles un CellCept**

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, augu preparātus. CellCept lietošana var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt CellCept iedarbību.

Pirms CellCept lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību un tiek lietotas pēc transplantācijas operācijas;
- kolestiramīns — zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- rifampicīns — antibiotikas, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai;
- fosfātu saistītāji — zāles, ko lieto cilvēki ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs;
- antibiotikas – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- isavukonazols – zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telmisartāns – zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

## **Vakcīnas**

Ja CellCept lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

Cellcept lietošanas laikā un vismaz 6 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat nodot asinis. Cellcept lietošanas laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīrieši nedrīkst būt spermas donori.

### **Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept**

Ja Jūs esat sieviete un Jums var būt grūtniecība, CellCept lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, tostarp šādos gadījumos:

- pirms Jūs sākat lietot CellCept;
- nepārtraukti CellCept lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc CellCept terapijas pārtraukšanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi. Tiks ņemts vērā Jūsu individuālais gadījums. Vēlams izmantot divas kontracepcijas metodes, jo tā tiek mazināts neplānotas grūtniecības risks. **Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūs domājat, ka Jūsu lietotā kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību vai, gadījumā, ja esat aizmirsusi lietot kontracepcijas zāles.**

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušās tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcas vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespējamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

### **Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept**

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamus riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreižu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvu kontracepcijas metožu lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot CellCept.

### **Grūtniecība**

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

CellCept nedrīkst lietot periodā kamēr baro bērnu ar krūti, jo neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

CellCept mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

### **CellCept satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot CellCept**

CellCept parasti ievada vēnā lēnas pilienu infūzijas veidā, to dara ārsts vai medmāsa slimnīcā.

### **Cik daudz CellCept lietot**

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par parastajām devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

### **Nieru transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 24 stundu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 2 g zāļu, lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 1 g no rīta un 1 g vakarā.

### **Aknu transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek ievadīta pēc iespējas ātrāk pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Zāles tiks ievadītas vismaz 4 dienas.
- Zāļu dienas deva ir 2 g, lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- 1 g deva tiks ievadīta no rīta un 1 g vakarā.
- Kad Jūs varēsiet zāles norīt, tās tiks lietotas iekšķīgi.

### **Zāļu sagatavošana**

CellCept ir pulvera veida zāles, kas pirms lietošanas jā sajauc ar glikozi. Jūsu ārsts vai medmāsa sagatavos zāles un tās Jums ievadīs. Sagatavošana tiks veikta atbilstoši norādījumiem, kas sniegti 7. apakšpunktā. “Zāļu sagatavošana”.

### **Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts**

Ja Jums šķiet, ka CellCept Jums ir ievadīts vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.

### **Ja esat aizmirsis lietot CellCept**

Ja esat aizmirsis lietot zāles, tās tiks ievadītas, tiklīdz tas būs iespējams. Pēc tam ārstēšana tiks turpināta kā parasti.

### **Ja pārtraucat lietot CellCept**

Nepārtrauciet CellCept lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.



Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī CellCept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība:**

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

#### **Bieži sastopami traucējumi**

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits asinīs, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes.

#### **Infekciju apkarošana**

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

#### **Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis**

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

#### **Vispārējās blakusparādības**

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības:

**Ādas bojājumi**, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, izmainītas ādas veidošanās, jostas roze, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

**Urīnceļu darbības traucējumi**, piemēram:

- asins piejaukums urīnā.

**Gremošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi**, piemēram,

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

**Nervu sistēmas traucējumi**, piemēram:

- reibonis vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas un krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

### **Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:**

- asinsspiediena pārmaiņas, asins sabiezējumi, paātrināta sirdsdarbība;
- asinsvadu sāpes, apsārtums un pietūkums infūzijas vietā.

### **Plaušu darbības traucējumi, piemēram:**

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

### **Citi traucējumi, piemēram:**

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt CellCept**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai flakona pēc „Derīgs līdz/EXP”.
- Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Pagatavotais un atšķaidītais šķīdums: uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 30 °C.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko CellCept satur**

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.  
Katrs flakons satur 500 mg mikofenolāta mofetila.
- Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 80, citronskābe, sāļsskābe, nātrijs hlorīds.

### **CellCept ārējais izskats un iepakojums**

- CellCept ir pieejams, kā balts vai gandrīz balts pulveris 20 ml (1. klases) caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku butilgumijas aizbāzni ar alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas vāciņu. Sagatavotais šķīdums ir nedaudz iedzeltens.
- Tas ir pieejams iepakojumā pa 4 flakoniem.

## **7. Zāļu sagatavošana**

### **Lietošanas veids**

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai nesatur antibakteriālu konservantu, tādēļ preparāta šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos.

Katra CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakona saturs jāšķīdina ar 14 ml 5% glikozes šķīduma intravenozai infūzijai. Pēc tam atšķaida ar 5% glikozes šķīdumu intravenozai infūzijai, līdz tiek iegūta galīgā koncentrācija 6 mg/ml. Tas nozīmē, ka mikofenolāta mofetila 1 g devas sagatavošanai abu izšķīdināto flakonu (aptuveni 2 x 15 ml) saturs tālāk jāatšķaida

ar 140 ml 5% glikozes šķīduma intravenozai infūzijai. Ja infūzijas šķīdums netiek sagatavots tieši pirms ievadīšanas, šķīduma infūzija jāsāk 3 stundu laikā pēc zāļu šķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Uzmanieties, lai sagatavotās zāles nenokļūst acīs.

- Ja tas notiek, izskalojiet acis ar lielu daudzumu tīra ūdens.

Uzmanieties, lai sagatavotās zāles nenonāktu saskarē ar ādu.

- Ja tas notiek, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni

CellCept 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā. Infūzijas ātrums jākontrolē, lai ievadīšanas ilgums būtu 2 stundas.

CellCept i.v. ievadāmo šķīdumu nekad nedrīkst ievadīt ātras vai bolus intravenozas injekcijas veidā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **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 &amp; Σια Λτδ.

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai mycophenolate mofetil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas
3. Kā lietot CellCept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CellCept
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Zāļu sagatavošana.

#### **1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto**

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu transplantētā orgāna atgrūšanu, tie ir:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm;

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas**

##### **BRĪDINĀJUMS**

Mikfenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

##### **Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet CellCept. Ja Jums rodas šaubas, pirms CellCept lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CellCept terapijas uzsākšanas Jums nekavējoties jāinformē ārsts šādos gadījumos:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzi vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, piemēram, kuņģa čūla;
- ja Jums ir reti sastopama, iedzimta vielmaiņas slimība, ko sauc par fenilketonūriju;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto CellCept;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellijs-Zigmillera sindroms.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms CellCept terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu.

## **Saules staru iedarbība**

CellCept vājina organisma aizsargspējas, līdz ar to palielinās ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

## **Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

## **Citas zāles un CellCept**

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, augu preparātus. Tas ir nepieciešams, jo CellCept var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citi medikamenti var ietekmēt CellCept iedarbību.

Pirms CellCept lietošanas īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību un tiek lietotas pēc orgāna transplantācijas operācijas;
- kolestiramīns — zāles, ko lieto paaugstināta holesterīna līmeņa asinīs ārstēšanai;
- rifampicīns — antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai;
- antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori — zāles, kas neitralizē kuņģa skābi kuņģa darbības traucējumu gadījumos;
- fosfātu saistītāji — zāles, ko lieto pacienti ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs;
- antibiotikas – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- isavukonazols – zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telmisartāns – zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

## **Vakcīnas**

Ja CellCept lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

Cellcept lietošanas laikā un vismaz 6 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat nodot asinis. Cellcept lietošanas laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīrieši nedrīkst būt spermas donori.

## CellCept kopā ar uzturu un dzērienu

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

### Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept

Ja Jūs esat sieviete un Jums var būt grūtniecība, CellCept lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, tostarp šādos gadījumos:

- pirms Jūs sākat lietot CellCept;
- nepārtraukti CellCept lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc CellCept terapijas pārtraukšanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi. Tiks ņemts vērā Jūsu individuālais gadījums. Vēlams izmantot divas kontracepcijas metodes, jo tā tiek mazināts neplānotas grūtniecības risks. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūs domājat, ka Jūsu lietotā kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību vai, gadījumā, ja esat aizmirsusi lietot kontracepcijas zāles.

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušās tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcasi vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespējamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

### Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamus riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreižu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvu kontracepcijas metožu lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot CellCept.

### Grūtniecība

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt

Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

CellCept nedrīkst lietot periodā kamēr baro bērnu ar krūti. Tas ir tādēļ, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

CellCept mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

### **Svarīga informācija par dažām CellCept sastāvdaļām**

- CellCept satur aspartāmu. Ja Jums ir reti sastopama, iedzimta vielmaiņas slimība, ko sauc par fenilketonūriju, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- CellCept satur sorbītu (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība vai Jūsu organisms nespēj kādu no tiem pārstrādāt, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **CellCept satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot CellCept**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz CellCept lietot**

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par standarta devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

### **Nieru transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 10 ml suspensijas (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 5 ml suspensijas no rīta un 5 ml – vakarā.

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā bērna augumu un svaru (ķermeņa virsmas laukums, mērot kvadrātmetros vai “m<sup>2</sup>”). Ieteicamā deva ir 600 mg/m<sup>2</sup>, lietojot divreiz dienā.

### **Sirds transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 15 ml suspensijas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 7,5 ml suspensijas no rīta un 7,5 ml – vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.



## Aknu transplantācija

### Pieaugušie

- Pirmā CellCept deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsiet spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 15 ml suspensijas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 7,5 ml suspensijas no rīta un 7,5 ml – vakarā.

### Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

## Zāļu sagatavošana

Zāles pieejamas pulvera veidā. Pirms lietošanas tas jā sajauc ar attīrītu ūdeni. Parasti zāles Jums sagatavos farmaceits. Lai zāles sagatavotu patstāvīgi, skatiet 7. apakšpunktu "Zāļu sagatavošana".

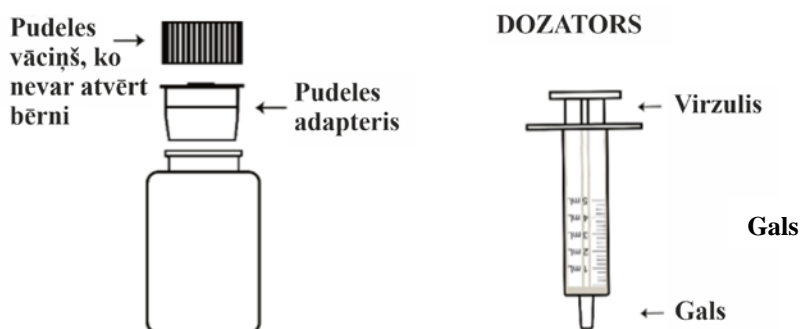
## Suspensijas ievilkšana

Lai nomērītu nepieciešamo devu, Jums būs nepieciešams dozators un pudeles adapters, kas ir iekļauts zāļu iepakojumā. Izvairieties no sausā pulvera ieelpošanas kā arī saskares ar ādu, vai tā iekļūšanas mutē un degunā. Izvairieties no sagatavotās suspensijas iekļūšanas acīs.

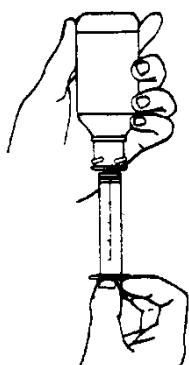
- Ja tas notiek, izskalojiet acis ar tīru ūdeni.

Izvairieties no sagatavotās suspensijas saskares ar ādu.

- Ja tas notiek, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni.



1. Pirms katras lietošanas kārtīgi sakratiet slēgtu pudeli 5 sekundes.
2. Noņemiet bērniem neatveramu vāciņu.
3. Satveriet dozatoru un nospiediet virzuli līdz galam virzienā uz dozatora galu.
4. Pēc tam dozatora galu stingri ievietojiet pudeles adaptera atverē.
5. Apgrieziet visu vienību otrādi (pudeli un dozatoru, skatīt attēlu turpmāk).



6. Lēnām atvelciet virzuli  
Turpiniet vilkt, līdz dozatorā ir ieplūdis pietiekams zāļu daudzums.
7. Pagrieziet vienību sākotnējā stāvoklī.

Turot dozatora korpusu un izvelciet dozatoru no pudeles adaptera. Pudeles adapterim jāpaliek pudelē.

Ielieciet dozatora galu mutē un norijiet suspensiju.

Norijot zāles, **nejauciet** tās kopā ar citu šķidrumu. Pēc katras lietošanas reizes uzskrūvējiet pudelei bērniem neatveramo vāciņu.

8. Tieši pēc lietošanas izjauciet dozatoru, izskalojiet ar tekošu krāna ūdeni un ļaujiet izžūt līdz nākamai lietošanas reizei.

**Nevāriet** orālo dozatoru. **Neizmantot** tīrīšanai šķīdinātāju saturošas salvetes. **Neizmantot** slaucīšanai auduma gabalus vai salvetes.

Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja abi dozatori ir pazaudēti vai bojāti, un viņi Jums ieteiks, kā turpināt lietot Jūsu zāles.

#### **Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis vairāk CellCept nekā noteikts, informējiet par to savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Rīkojieties tā arī tajā gadījumā, ja kāds cits ir nejauši lietojis šīs zāles. Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot CellCept**

Ja esat aizmirsis lietot zāles, iedzeriet tās tiklīdz atceraties, pēc tam turpiniet lietošanu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot CellCept**

Nepārtrauciet CellCept lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī CellCept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība, ja:**

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

#### **Bieži sastopami traucējumi**

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes.

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem var rasties dažādas blakusparādības, piemēram, caureja, infekcijas, samazināts balto un sarkano asins šūnu skaits.

#### **Infekciju apkarošana**

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

#### **Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis**

Tāpat kā pacientiem, kas lieto šā veida zāles (imūnsupresanti), ļoti nelielam skaitam pacientu, kas lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

### **Vispārējas blakusparādības**

Jums var būt vispārējas blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās/muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

**Ādas bojājumi**, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

**Urīnceļu darbības traucējumi**, piemēram:

- asins piejaukums urīnā.

**Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi**, piemēram:

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā
- aizkuņģa dziedzerā, resnās zarnas un kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, greimošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

**Nervu sistēmas traucējumi**, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa pārmaiņas.

**Sirds un asinsvadu darbības traucējumi**, piemēram:

- asinsspiediena izmaiņas, pāātrināta sirdsdarbība, asinsvadu paplašināšanās.

**Plaušu darbības traucējumi**, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

**Citi traucējumi**, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt CellCept**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc „Derīgs līdz/EXP”.
- Uzglabāšanas laiks pagatavotai suspensijai ir 2 mēneši. Nelietojiet suspensiju pēc šī datuma.
- Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CellCept satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.  
Katra pudele satur 35 mg mikofenolāta mofetila.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, nātrija citrāts, sojas pupiņu lecitīns, augļu smaržvielu maisījums, ksantāna sveķi, aspartāms\* (E951), metilparahidroksibenzoāts (E128), bezūdens citronskābe. Izlasiet informāciju arī 2. punktā "Svarīga informācija par dažām CellCept sastāvdaļām".  
\*Aspartāms satur fenilalanīnu, kas atbilst 2,78 mg/5 ml suspensijas.

### CellCept ārējais izskats un iepakojums

- Katra pudele ar 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila. Atšķaidīt ar 94 ml attīrīta ūdens. Pēc izšķīdināšanas suspensijas tilpums ir 175 ml, nodrošinot lietošanai 160-165 ml. 5 ml pagatavotās suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila.
- Iepakojumā ir arī pudeles adapteris un 2 dozatori iekšķīgai lietošanai.

## 7. Zāļu sagatavošana

Parasti zāles Jums sagatavos farmaceits. Sagatavojot zāles patstāvīgi, ievērojiet turpmāk sniegtos norādījumus.

Izvairieties no sausā pulvera ieelpošanas kā arī saskares ar ādu vai tā iekļūšanas mutē un degunā. Izvairieties no sagatavotās suspensijas iekļūšanas acīs.

- Ja tas notiek, izskalojiet acis ar tīru ūdeni.

Izvairieties no sagatavotās suspensijas saskares ar ādu.

- Ja tas notiek, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni.

1. Vairākas reizes piesitiet slēgtai pudelai, lai padarītu pulveri irdenu.
2. Graduētā cilindrā ielejiet 94 ml attīrīta ūdens.
3. Pievienojiet pudelē aptuveni pusi no kopējā attīrītā ūdens daudzuma.
  - Pēc tam slēgtu pudeli rūpīgi kratiet aptuveni 1 minūti.
4. Pievienojiet atlikušo ūdens daudzumu.
  - Pēc tam pudeli rūpīgi kratiet aptuveni 1 minūti.
5. Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu un ievietojiet pudeles kaklā pudeles adapteru.
6. Stingri aizveriet pudeli ar bērniem neatveramo vāciņu.
  - Tādējādi tiks nodrošināta pudeles adaptera un bērniem neatveramā vāciņa pareiza atrašanās pudelē.
7. Uz pudeles etiķetes uzrakstiet pagatavotās suspensijas derīguma datumu.
  - Pagatavotās suspensijas uzglabāšanas laiks ir 2 mēneši.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### CellCept 500 mg apvalkotās tabletes mycophenolate mofetil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas
3. Kā lietot CellCept
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CellCept
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto**

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantētu orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas**

##### **BRĪDINĀJUMS**

Mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

##### **Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet CellCept. Ja Jums rodas šaubas, pirms CellCept lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CellCept terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos, ja:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto CellCept;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms CellCept terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu.

## **Saules staru iedarbība**

CellCept vājina organisma aizsargspējas. Līdz ar to ir palielināts ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to,:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

## **Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

## **Citas zāles un CellCept**

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, augu preparātus. Tas ir nepieciešams, jo CellCept var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt CellCept iedarbību.

Pirms CellCept lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādu no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnsistēmas darbību un tiek lietotas pēc transplantācijas operācijas;
- kolestiramīns — zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- rifampicīns — antibiotikas, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai;
- antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori — zāles, kas neitralizē kuņģa skābi kuņģa darbības traucējumu gadījumos;
- fosfātu saistītāji — zāles, ko lieto cilvēki ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs;
- antibiotikas – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- isavukonazols – zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- telmisartāns – zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

## **Vakcīnas**

Ja CellCept lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

Cellcept lietošanas laikā un vismaz 6 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūs nedrīkstat nodot asinis. Cellcept lietošanas laikā un vismaz 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīrieši nedrīkst būt spermas donori.

## **CellCept lietošana kopā ar uzturu un dzērienu**

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.



### **Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept**

Ja Jūs esat sieviete un Jums var būt grūtniecība, CellCept lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, tostarp šādos gadījumos:

- pirms Jūs sākat lietot CellCept;
- nepārtraukti CellCept lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc CellCept terapijas pārtraukšanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi. Tikš ņemts vērā Jūsu individuālais gadījums. Vēlams izmantot divas kontracepcijas metodes, jo tā tiek mazināts neplānotas grūtniecības risks. **Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūs domājat, ka Jūsu lietotā kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību vai, gadījumā, ja esat aizmirsusi lietot kontracepcijas zāles.**

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušās tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcas vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespējamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

### **Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept**

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc CellCept lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamus riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreižu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvu kontracepcijas metožu lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot CellCept.

### **Grūtniecība**

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

### **Barošana ar krūti**

CellCept nedrīkst lietot periodā kamēr baro bērnu ar krūti, jo neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

CellCept mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

### **CellCept satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot CellCept**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Ja Jūs neesat drošs, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Cik daudz CellCept lietot**

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par parastajām devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

### **Nieru transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 4 tabletes (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietot 2 tabletes no rīta un 2 tabletes vakarā.

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa svaru (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai “m<sup>2</sup>”). Ieteicamā deva ir 600 mg/m<sup>2</sup>, lietojot divreiz dienā.

### **Sirds transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 6 tabletes (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

### **Aknu transplantācija**

Pieaugušie

- Pirmā CellCept deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsit spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 6 tabletes (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par CellCept lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

### **Zāļu lietošana**

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Nesalauziet un nespiediet tabletes.

### **Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs esat lietojis vairāk CellCept nekā noteikts, informējiet par to savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Rīkojieties tā arī tajā gadījumā, ja kāds cits ir nejauši lietojis šīs zāles. Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot CellCept**

Ja esat aizmirsis lietot zāles, iedzeriet tās tiklīdz atceraties, pēc tam turpiniet lietošanu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot CellCept**

Nepārtrauciet CellCept lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī CellCept var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība:**

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

### **Bieži sastopami traucējumi**

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes.

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem var rasties dažādas blakusparādības, piemēram, caureja, infekcijas, samazināts balto un sarkano asins šūnu skaits.

### **Infekciju apkarošana**

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

### **Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis**

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresanti), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

### **Vispārējās blakusparādības**

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības:

#### **Ādas bojājumi, piemēram:**

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

#### **Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:**

- asins piejaukums urīnā.

#### **Gremošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram:**

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

#### **Nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram:**

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņa.

#### **Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:**

- asinsspiediena pārmaiņas, paātrināta sirdsdarbība un asinsvadu paplašināšanās.

#### **Plaušu darbības traucējumi, piemēram:**

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

#### **Citi traucējumi, piemēram:**

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt CellCept**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz”.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko satur CellCept apvalkotās tabletes**

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.  
Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila
- Citas sastāvdaļas ir:
- CellCept tabletes: mikrokristāliskā celuloze, polividons (K-90), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols 400, indigokarmīna alumīnija laka (E132), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

### **CellCept ārējais izskats un iepakojums**

- CellCept tabletes ir kapletes formas tabletes violetā krāsā. Vienā pusē tām ir iegravēts „CellCept 500” un „Roche” otrā pusē.
- CellCept tabletes ir pieejams iepakojumā pa 50 (blisterī 10 tabletes) vai daudzdevu iepakojumā pa 150 (3 iepakojumi pa 50) tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mikofenolāta mofetila, mikofenolskābes PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no literatūras avotiem par mikofenolskābes izdalīšanos cilvēka pienā, *PRAC* uzskata, ka mikofenolskābes izdalīšanās cilvēka pienā ir uzskatāma par vismaz pamatoti iespējamu. *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams atbilstoši atjaunot mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi saturošo zāļu informāciju.

Izskatot *PRAC* ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.