

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CellCept 250 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Pailgos, mėlynos/rudos spalvos, turinčios juodus firminus užrašus: “CellCept 250” ant kapsulės dangtelio ir „Roche” ant kapsulės korpuso.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

CellCept skiriama kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai, širdis arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

#### Dozavimas

#### Vartojimas persodinus inkstus

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 72 valandas po transplantacijos. Pacientams, kuriems persodinti inkstai, rekomenduojama gerti po 1 g du kartus per parą (paros dozė - 2 g).

##### *Vaikų populiacija nuo 2 iki 18 metų amžiaus*

Rekomenduojamoji mikofenolato mofetilio dozė – gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (iki didžiausios 2 g per parą dozės). Kapsules galima skirti tik tiems pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra ne mažesnis kaip 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra nuo 1,25 iki 1,5 m<sup>2</sup>, galima skirti mikofenolato mofetilio kapsulių po 750 mg du kartus per parą (1,5 g paros dozė). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas didesnis nei 1,5 m<sup>2</sup>, galima skirti mikofenolato mofetilio kapsulių po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g). Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau (žr. 4.8 skyrių), kartais tenka laikinai sumažinti vaisto dozę arba išvis liautis juo gydyti; tai turėtų būti daroma, atsižvelgiant į atitinkamus klinikinius veiksnius, įskaitant ir reakcijos sunkumą.

##### *Vaikų populiacija < 2 metų amžiaus*

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 2 metų vaikams yra mažai. Jais remiantis dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, todėl šiai amžiaus grupei vaistinį preparatą skirti nerekomenduojama.

### Vartojimas persodinus širdį

#### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 5 dienas po transplantacijos. Rekomenduojama dozė po širdies persodinimo – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po širdies persodinimo duomenų nėra.

### Vartojimas persodinus kepenis

#### *Suaugusiesiems*

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo CellCept lašinama į veną (iv); skirti vaisto gerti reikia pradėti, kai tik pacientas gali jį toleruoti. Rekomenduojama gerti dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Rekomenduojama dozė – po 1 g du kartus per parą, kai persodinti inkstai, ir po 1,5 g du kartus per parą persodinus širdį arba kepenis.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, su persodintu inkstu kuriems yra sunkus lėtinis inkstų veiklos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

#### *Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia. Duomenų apie sergančiuosius sunkia parenchimine kepenų liga, kuriems persodinta širdis, nėra.

#### *Atmetimo epizodų gydymas*

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl CellCept dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti CellCept dozę po persodintos širdies atmetimo epizodo. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

#### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atakliai tęsiasi, gydymą nėra.

### Vartojimo metodas

#### Vartoti per burną

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes ir triušius veikia teratogeniškai, todėl, norint išvengti kapsulėse esančių miltelių įkvėpimo ar tiesioginio sąlyčio su oda ir gleivinėmis, šių kapsulių atidaryti arba traiškyti negalima. Jeigu taip atsitiktų, sąlyčio vietą reikia kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu, akis praplauti paprastu vandeniu.

### 4.3 Kontraindikacijos

- CellCept skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo CellCept reakcijos (žr. 4.8 skyrių).
- CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);
- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).
- CellCept skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- CellCept skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų – riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

#### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant CellCept, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C reaktyvaciją (atsinaujinimą) ir infekcijas, sukeltas poliomos virusų (su BK virusu susijusi nefropatija, su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo CellCept pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume CellCept vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronhektazių atvejus CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo CellCept pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama iširti.

### Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja CellCept, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu CellCept, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį CellCept vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absolūtus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevartoti CellCept.

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeltos GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus CellCept dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo CellCept vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

CellCept vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpų susilpnėjimui, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo CellCept metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

### Virškinimo sistema

Su CellCept vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl CellCept reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

CellCept yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., *Lesch-Nyhan* ir *Kelley-Seegmiller* sindromais.

### Sąveikos

Sudėtinio gydymo imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais, imunosupresantais, pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu, arba atvirksčiais, reikia atsargiai, nes tai galėtų sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. MFR enterohepatinį ciklą trikdantys vaistiniai preparatai (pvz., kolestiraminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti CellCept kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu arba atvirksčiais) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama CellCept neskirti kartu su azatioprinu, nes tokio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 % – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 % – 27 %) atvejų. Dėl to CellCept skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamos gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą CellCept. Gydytojas turi užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klinikinįs įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradėdamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacikloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

### Antacidiniai vaistiniai preparatai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Sumažėjusi ekspozicija mikofenolio rūgštimi (MFR) yra stebėta kartu su CellCept vartojant antacidinius vaistinius preparatus, tokius kaip magnio ar aliuminio hidroksidai, ar PSI, įskaitant lanzoprazolą ir pantoprazolą. Lyginant transplantato atmetimo ar persodinto organo praradimo dažnius tarp CellCept gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir CellCept gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas CellCept vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei CellCept vartojus kartu su PSI.

### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (pvz., kolestiminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti CellCept veiksmingumą.

### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestimino tris kartus per parą, išgėrus vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti CellCept veiksmingumas.

### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė. Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskirama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų CellCept ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis CellCept dozėmis gydytais pacientais, organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

Beta-gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorchinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

### Ciprofloksacinas ir amoksicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksicilino+klavulano rūgštis, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, CellCept dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo CellCept kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai CellCept vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės CellCept dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

### Gliukuronidaciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su CellCept rekomenduojama skirti atsargiai.

### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo MFR ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir CellCept, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos 1A9 (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp CellCept ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį CellCept (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir CellCept dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai nepaveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu CellCept ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12h}$ ) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti CellCept dozes.

### Sevelameras

CellCept vartojant kartu su sevelameru pastebėta, kad MFR  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t.y. transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama CellCept vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trims valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatus sujungiančių medžiagų poveikį CellCept preparatui duomenų nėra.

### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti CellCept ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas CellCept aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams, pavartojus kartotines CellCept dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, CellCept takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).



### Gyvosios vakcinos

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

### Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

### Nėštumas

Nėštumo metu CellCept skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo.

Vaisingo amžiaus pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradėdant gydymą CellCept vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradėdant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8-10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8 -10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet kokį kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaninio persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);
- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;
- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, CellCept krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFR yra stiprus teratogenas. Ar MFR patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFR kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingi pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

### Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydomąją dozę pacientams po inksto persodinimo, ir 1,3 – 2 kartus didesnė nei vartojant pacientams rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę po širdies persodinimo. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po

širdies persodinimo. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

CellCept gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusios su CellCept, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\ 000$ ). Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamų reakcijų dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą, kepenis ar širdį.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>MedDRA</b>			
<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Dažnis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
Bakterinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grybelinės infekcijos	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Virusinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>			
Gerybinis odos navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Limfoma	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Odos vėžys	Dažni	Nedažni	Dažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Anemija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Kaulų čiulpų susilpnėjimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Ekchimozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Leukocitozė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Leukopenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
Pancitopenija	Dažni	Dažni	Nedažni
Pseudolimfoma	Nedažni	Nedažni	Dažni
Trombocitopenija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Acidozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipercholesterolemija	Labai dažni	Dažni	Labai dažni
Hiperglikemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hiperkalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hiperlipidemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipokalcemija	Dažni	Labai dažni	Dažni
Hipokalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipomagnezemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipofosfatemija	Labai dažni	Labai dažni	Dažni
Hiperurikemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Podagra	Dažni	Dažni	Labai dažni
Kūno masės mažėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
<b>Psichikos sutrikimai</b>			
Sumišimo būklė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Depresija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nemiga	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sujaudinimas	Nedažni	Dažni	Labai dažni
Nerimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sutrikęs mąstymas	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Svaigulyš	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Galvos skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipertonija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Parestezija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Mieguistumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Tremoras	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Traukuliai	Dažni	Dažni	Dažni
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Dažni
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Tachikardija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Limfocele	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Venų trombozė	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			
Bronchektazė	Nedažni	Nedažni	Nedažni

<b>Nepageidaujama reakcija MedDRA Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
Kosulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Dusulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Intersticinė plaučių liga	Nedažni	Labai reti	Labai reti
Pleuros efuzija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Plaučių fibrozė	Labai reti	Nedažni	Nedažni
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Pilvo tempimas	Dažni	Labai dažni	Dažni
Pilvo skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Kolitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs apetitas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Viduriavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nevirškinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Stemplės uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Raugulys	Nedažni	Nedažni	Dažni
Vidurių pūtimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Skrandžio uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto opa	Dažni	Dažni	Dažni
Dantenu hiperplazija	Dažni	Dažni	Dažni
Žarnyno nepraeinamumas	Dažni	Dažni	Dažni
Burnos išopėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
Pykinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pankreatitas	Nedažni	Dažni	Nedažni
Stomatitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vėmimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
Padidėjęs jautrumas	Nedažni	Dažni	Dažni
Hipogamaglobulinemija	Nedažni	Labai reti	Labai reti
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Dažni	Dažni
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Nedažni	Labai dažni
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hepatitas	Dažni	Labai dažni	Nedažni
Hiperbilirubinemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Gelta	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Paprastieji spuogai	Dažni	Dažni	Labai dažni
Nuplikimas	Dažni	Dažni	Dažni
Išbėrimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Odos išaugos	Dažni	Dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Sąnarių skausmas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Raumenų silpnumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Inkstų veiklos nepakankamumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Astenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Edema	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Išvarža	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Bendras negalavimas	Dažni	Dažni	Dažni
Skausmas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Karščiavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Su de novo purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas	Nedažni	Nedažni	Nedažni

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

##### Infekcijos

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausias infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius CellCept (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto, širdies ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių Candida infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant CellCept, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

##### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina CellCept vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems CellCept, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Gydant pacientus CellCept, gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems CellCept, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos *Pelger-Huet* anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyrimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomas CellCept gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetilu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su CellCept susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Padidėjęs jautrumas

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

#### Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientėms yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

#### Igimti sutrikimai

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

#### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

CellCept kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliu ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

#### Specialios populiacijos

##### Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo duomenimis, kai jame dalyvavusiems 2–18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, nepageidaujamų reakcijų tipas ir dažnis paprastai buvo panašus kaip suaugusių pacientų, vartojančių CellCept po 1 g du kartus per parą. Tačiau, palyginti su poveikiu suaugusiems pacientams, vaikams, ypač jaunesniems nei 6 metų amžiaus, dažniau pasitaikė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeltamų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems CellCept kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinių neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, CellCept reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizmomams, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeldami anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbicija

Išgertas mikofenolato mofetilis greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas ir, vykstant ikisisteminiam metabolizmui, virsta aktyviu metabolitu – MFR. Kaip matyti iš persodinto inksto atmetimo reakcijos slopinimo, CellCept imunosupresinis aktyvumas koreliuoja su MFR koncentracija. Vidutinis išgerto mikofenolato mofetilio biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamu mikofenolato mofetilio prieinamumu, pagal MFR AUC, yra 94 %. Jei pacientai, kuriems persodintas inkstas, vartojo mikofenolato mofetilio po 1,5 g du kartus per parą, maistas jo rezorbicijai (pagal MFR AUC) poveikio



neturėjo. Tačiau vartojant vaisto kartu su maistu, MFR  $C_{max}$  sumažėjo 40 %. Išgėrus mikofenolato mofetilio, jis plazmoje paprastai neišmatuojamas.

### Pasiskirstymas

Praėjus maždaug 6 – 12 valandų po dozės suvartojimo, MFR koncentracija dėl enterohepatinės recirkuliacijos paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestimino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40 %; tai rodo ryškią vaisto enterohepatinę recirkuliaciją. Kai MFR koncentracijos yra kliniškai tinkamos, 97 % MFR yra susijungusios su plazmos albuminu. Ankstyvuojų potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{max}$  – maždaug 40 % mažesnės negu vėlyvuojų potransplantaciniu periodu (praėjus 3 – 6 mėnesiams po transplantacijos).

### Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei (izoformai UGT1A9), MFR daugiausia metabolizuojama į neveiklų MFR fenolio gliukuronidą (MFRG). *In vivo* enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir, manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurį MFR šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

### Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepašalinama. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mkg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip kolestiminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MPA išsidėstymas priklauso nuo keleto pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję pernešėjai. Naviko atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų pernešėjais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės ( svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai CellCept skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

### Ypatingos populiacijos

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriant vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), buvo 28 - 75 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. Vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3 - 6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių

mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

#### Vėluojanti persodinto inksto funkcija

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo 2 – 3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad CellCept dozę nebūtina tikslinti.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

#### Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai parametrai įvertinti ištyrus 49 vaikus ir paauglius (nuo 2 iki 18 metų amžiaus), kuriems po inkstų persodinimo buvo duodama gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolato mofetilio du kartus per parą. Vartojant šią dozę MFR AUC reikšmės buvo panašios į suaugusiųjų MFR AUC reikšmes, kai jie ankstyvuojų ir vėlyvuojų periodu po inkstų persodinimo vartojo CellCept po 1 g du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniu periodu buvo panašios.

#### Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų žmonių (≥ 65 metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

#### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su CellCept (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02 – 0,04 mg) ir levonorgestrelio (0,05 – 0,20 mg), dezogestrelio (0,15 mg) arba gestodeno (0,05 – 0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (nevartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo CellCept poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai nepaveikė (žr. 4.5 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaito atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2 – 3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar C<sub>max</sub>) negu pacientams, po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę, ir 1,3 – 2 karto didesnę sisteminę ekspoziciją (pagal AUC ar C<sub>max</sub>), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per dieną klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t. y., nukleotidų sintezės jautriose ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinio aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg/kg per parą, o triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz.,

širdies ir inkstų ektopija, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 tos klinikinės ekspozicijos, kuri susidaro vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilio toksinį poveikį žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija pacientams po inkstų persodinimo vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų virškinimo organų sistemai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilio toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atrodo atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

CellCept kapsulių užpildas  
pregelifikuotas kukurūzų krakmolos  
kroskarmeliozės natrio  
polividonas (K-90)  
magnio stearatas

Kapsulės lukštas  
želatina  
indigokarminas (E132)  
geltonasis geležies oksidas (E172)  
raudonasis geležies oksidas (E172)  
titano dioksidas (E171)  
juodasis geležies oksidas (E172)  
kalio hidroksidas  
šelakas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės

CellCept 250 mg kapsulės: 1 dėžutėje yra 100 kapsulių (po 10 kapsulių lizdinėje plokštelėje).  
1 dėžutėje yra 300 kapsulių (po 10 kapsulių lizdinėje plokštelėje).  
sudėtinėje pakuotėje yra 300 (3 pakuotės po 100) kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsulių).  
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsulių).  
EU/1/96/005/007 CellCept (300 (3 x 100) kapsulių sudėtinėje pakuotėje).

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. vasario 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. kovo 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 500 mg mikofenolato mofetilio (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti ar balkšvi milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui skiriama kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą CellCept pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

**ĮSPĖJIMAS: CELLCEPT INTRAVENINIO TIRPALO DRAUDŽIAMA SUŠVIRKŠTI Į VENĄ GREITAI ARBA BOLIUSO BŪDU.**

#### Dozavimas

CellCept 500 mg milteliams infuzinio tirpalo koncentratui yra alternatyvi geriamųjų CellCept formų (kapsulių, tablečių ir geriamosios suspensijos) vartojimo forma, kurią galima skirti iki 14 dienų. Pradinę CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui dozę reikia sulašinti per 24 valandas po transplantacijos.

#### Persodinus inkstus

Rekomenduojama dozė pacientams po inkstų persodinimo – po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g).

#### Persodinus kepenis

Rekomenduojama CellCept dozė lašinti į veną (i.v.) pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g). CellCept į veną lašinama pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo, vėliau, kai tik pacientas gali toleruoti, CellCept duodama gerti. Rekomenduojama geriamoji CellCept dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

## Ypatingos populiacijos

### *Vaikų populiacija*

CellCept infuzijų vaikams saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Duomenų apie lašinamo vaikams po inkstų persodinimo CellCept farmakokinetiką nėra. Duomenų apie vaisto farmakokinetiką po kepenų persodinimo vaikams nėra.

### *Senyvi pacientai*

Po inkstų arba kepenų persodinimo senyviems pacientams tinkama dozė – po 1 g du kartus per parą.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodintos kepenys, nėra.

### *Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia.

### *Atmetimo epizodų gydymas*

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl CellCept dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atkakliai tęsiasi, gydymą nėra.

## Vartojimo metodas

Ištirpinus CellCept 500 mg miltelių ir koncentratą praskiedus iki 6 mg/ml koncentracijos, infuzinį tirpalą reikia iš lėto, per 2 valandas sulašinti arba į periferinę, arba į centrinę veną (žr. 6.6 skyrių).

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes ir triušius veikia teratogeniškai, todėl venkite tiesioginio odos ir gleivinių sąlyčio su sausais milteliais arba iš CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui paruoštu tirpalu. Jeigu taip atsitiktų, sąlyčio vietą reikia kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu; akis praplauti paprastu vandeniu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- CellCept skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo CellCept reakcijos (žr. 4.8 skyrių). CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui skirti draudžiama pacientams, kuriems yra alergija polisorbatai 80.
- CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);
- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).

- CellCept skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- CellCept skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų – riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksnių.

##### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant CellCept, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C reaktyvaciją (atsinaujinimą) ir infekcijas, sukeltas poliomos virusų (su BK virusu susijusi nefropatija, su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo CellCept pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume CellCept vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronhektazių atvejus CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo CellCept pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama iširti.

##### Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja CellCept, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu CellCept, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį CellCept vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevartoti CellCept.

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeliama GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus CellCept dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo CellCept vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

CellCept vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpų susilpnėjimui, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo CellCept metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

### Virškinimo sistema

Su CellCept vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl CellCept reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

CellCept yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., *Lesch-Nyhan* ir *Kelley-Seegmiller* sindromais.

### Sąveikos

Sudėtinio gydymo imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais, imunosupresantais, pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu, arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes tai galėtų sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. MFR enterohepatinį ciklą trikdantys vaistiniai preparatai (pvz., kolestiraminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti CellCept kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). CellCept suleidus į veną yra tikėtina tam tikro laipsnio enterohepatinė recirkuliacija. Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu arba atvirkščiai) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama CellCept neskirti kartu su azatioprinu, nes tokio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidajamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr. 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 % – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 % – 27 %) atvejų. Dėl to CellCept skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamas gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą CellCept. Gydytojas turi



užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

#### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klinikinius įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingos moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

#### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradedamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

#### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

#### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacikloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

#### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (pvz., kolestiraminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti CellCept veiksmingumą.

#### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestiramino tris kartus per parą, išgėrus vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti CellCept veiksmingumas.

### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė. Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskiriama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų CellCept ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis CellCept dozėmis gydytais pacientais, organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

$\beta$ -gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorchinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

### Ciprofloksacinas ir amoksicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksicilino+klavulano rūgštis, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, CellCept dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo CellCept kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai CellCept vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės CellCept dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

### Gliukuronidaciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su CellCept rekomenduojama skirti atsargiai.

### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo MFR ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir CellCept, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp CellCept ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį CellCept (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir CellCept dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu CellCept ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12h}$ ) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti CellCept dozes.

### Sevelameras

CellCept vartojant kartu su sevelameru pastebėta, kad MFR  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t.y. transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama CellCept vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trims valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatus sujungiančių medžiagų poveikį CellCept preparatui duomenų nėra.

### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti CellCept ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas CellCept aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams, pavartojus kartotines CellCept dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, CellCept takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Gyvosios vakcinės

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

### Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

### Nėštumas

Nėštumo metu CellCept skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo.

Vaisingo amžiaus pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradedant gydymą CellCept vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradedant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8-10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8 -10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet kokią kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaninio persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);
- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;
- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, CellCept krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFR yra stiprus teratogenas. Ar MFR patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFA kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks

mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingi pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

#### Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydomąją dozę. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui, buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

CellCept gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su CellCept, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000 - 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\ 000 - 1/1000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamų reakcijų dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą ar kepenis.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>
<b>MedDRA</b>		
<b>Organų sistemų klasės</b>		
	Dažnis	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		
Bakterinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni
Grybelinės infekcijos	Dažni	Labai dažni
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažni	Nedažni
Virusinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>		
Gerybinis odos navikas	Dažni	Dažni
Limfoma	Nedažni	Nedažni
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažni	Nedažni
Navikas	Dažni	Dažni
Odos vėžys	Dažni	Nedažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>		
Anemija	Labai dažni	Labai dažni
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažni	Nedažni
Kaulų čiulpų susilpnėjimas	Nedažni	Nedažni
Ekchimozė	Dažni	Dažni
Leukocitozė	Dažni	Labai dažni
Leukopenija	Labai dažni	Labai dažni
Pancitopenija	Dažni	Dažni
Pseudolimfoma	Nedažni	Nedažni
Trombocitopenija	Dažni	Labai dažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>		
Acidozė	Dažni	Dažni
Hipercholesterolemija	Labai dažni	Dažni
Hiperglikemija	Dažni	Labai dažni
Hiperkalemija	Dažni	Labai dažni
Hiperlipidemija	Dažni	Dažni
Hipokalcemija	Dažni	Labai dažni
Hipokalemija	Dažni	Labai dažni
Hipomagnezemija	Dažni	Labai dažni
Hipofosfatemija	Labai dažni	Labai dažni
Hiperurikemija	Dažni	Dažni
Podagra	Dažni	Dažni
Kūno masės mažėjimas	Dažni	Dažni
<b>Psichikos sutrikimai</b>		
Sumišimo būklė	Dažni	Labai dažni
Depresija	Dažni	Labai dažni
Nemiga	Dažni	Labai dažni
Sujaudinimas	Nedažni	Dažni
Nerimas	Dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>
<b>MedDRA</b>		
<b>Organų sistemų klasės</b>		
Sutrikęs mąstymas	Nedažni	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
Svaigulys	Dažni	Labai dažni
Galvos skausmas	Labai dažni	Labai dažni
Hipertonija	Dažni	Dažni
Parestezija	Dažni	Labai dažni
Mieguistumas	Dažni	Dažni
Tremoras	Dažni	Labai dažni
Traukuliai	Dažni	Dažni
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažni	Nedažni
<b>Širdies sutrikimai</b>		
Tachikardija	Dažni	Labai dažni
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažni	Labai dažni
Limfocele	Nedažni	Nedažni
Venų trombozė	Dažni	Dažni
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažni	Dažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		
Bronchektazė	Nedažni	Nedažni
Kosulys	Labai dažni	Labai dažni
Dusulys	Labai dažni	Labai dažni
Intersticinė plaučių liga	Nedažni	Labai reti
Pleuros efuzija	Dažni	Labai dažni
Plaučių fibrozė	Labai reti	Nedažni
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		
Pilvo tempimas	Dažni	Labai dažni
Pilvo skausmas	Labai dažni	Labai dažni
Kolitas	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs apetitas	Dažni	Labai dažni
Viduriavimas	Labai dažni	Labai dažni
Nevirškinimas	Labai dažni	Labai dažni
Stemplės uždegimas	Dažni	Dažni
Raugulys	Nedažni	Nedažni
Vidurių pūtimas	Dažni	Labai dažni
Skrandžio uždegimas	Dažni	Dažni
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto opa	Dažni	Dažni
Dantenu hiperplazija	Dažni	Dažni
Žarnyno nepraeinamumas	Dažni	Dažni
Burnos išopėjimas	Dažni	Dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>
<b>MedDRA</b>		
<b>Organų sistemų klasės</b>		
Pykinimas	Labai dažni	Labai dažni
Pankreatitas	Nedažni	Dažni
Stomatitas	Dažni	Dažni
Vėmimas	Labai dažni	Labai dažni
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>		
Padidėjęs jautrumas	Nedažni	Nedažni
Hipogamaglobulinemija	Nedažni	Labai reti
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>		
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Dažni
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Nedažni
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažni	Labai dažni
Hepatitas	Dažni	Labai dažni
Hiperbilirubinemija	Dažni	Labai dažni
Gelta	Nedažni	Dažni
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		
Paprastieji spuogai	Dažni	Dažni
Nuplikimas	Dažni	Dažni
Išbėrimas	Dažni	Labai dažni
Odos išaugos	Dažni	Dažni
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		
Sąnarių skausmas	Dažni	Dažni
Raumenų silpnumas	Dažni	Dažni
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		
Inkstų veiklos nepakankamumas	Labai dažni	Dažni
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
Astenija	Labai dažni	Labai dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Labai dažni
Edema	Labai dažni	Labai dažni
Išvarža	Dažni	Labai dažni
Bendras negalavimas	Dažni	Dažni
Skausmas	Dažni	Labai dažni
Karščiavimas	Labai dažni	Labai dažni
Su de novo purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas	Nedažni	Nedažni

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su infuzija į periferinę veną, buvo flebitas ir trombozė, kurios buvo stebėtos 4 % pacientų, gydytų CellCept 500 mg milteliais infuzinio tirpalo koncentratui.



## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

### Infekcijos

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausios infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius CellCept (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių Candida infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant CellCept, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina CellCept vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems CellCept, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Gydam pacientus CellCept, gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems CellCept, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos Pelger-Huet anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyrimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomas CellCept gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su CellCept susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

### Padidėjęs jautrumas

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

### Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientmės yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

### Igimti sutrikimai

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

### Imuninės sistemos sutrikimai

CellCept kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliu ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

### Specialios populiacijos

#### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeliama nepageidaujama reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems CellCept kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujama reiškinių neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, CellCept reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiraminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizmomams, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeldami anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Pasiskirstymas

Sulašintas į veną mikofenolato mofetilis greitai ir visas metabolizuojamas į aktyvų metabolitą MFR. Intraveninės infuzijos metu pirminė medžiaga – mikofenolato mofetilis – organizme gali būti išmatuojama. Kai MFR koncentracijos kliniškai reikšmingos, 97 % jos yra susijungusios su plazmos albuminu.

Praėjus maždaug 6–12 valandų po dozės suvartojimo, dėl enterohepatinės recirkuliacijos MFR koncentracija paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestiramino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40%; tai rodo ryškia vaisto enterohepatinę recirkuliaciją.

Ankstyvuotu potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{max}$  – maždaug 40 % mažesnis negu vėlyvuotu potransplantaciniu periodu (praėjus 3–6 mėnesiams po transplantacijos).

#### Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei (izoformai UGT1A9), MFR daugiausia metabolizuojama į neveiklų MFR fenolio gliukuronidą (MFRG). *In vivo* enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurių MFM šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

#### Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pašalinama su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išskiriama su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepašalinami. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mkg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdydamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip kolestiraminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MFR išsidėstymas priklauso nuo keleto pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (angl. BCRP) yra su

gliukoronidų patekimu į tulžį susiję nešikliai. Naviko atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų nešikliais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės ( svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai CellCept skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

### Ekvivalentiškumas geriamosioms farmacinėms formoms

Kai CellCept buvo lašinama į veną po 1 g du kartus per parą pacientams po inkstų persodinimo, MFR AUC reikšmės ankstyvosios potransplantacinės fazės metu buvo panašios į tas, kurios nustatytos geriant CellCept po 1 g du kartus per parą. Po kepenų persodinimo lašinant CellCept į veną po 1 g du kartus per parą, po to duodant jo gerti po 1,5 g du kartus per parą, MFR AUC reikšmės buvo panašios į tas, kurios nustatytos, kai pacientai po inkstų persodinimo CellCept vartojo po 1 g du kartus per parą.

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Tiriant vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), buvo 28–75 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. Vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3–6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodintos kepenys, nėra.

#### *Vėluojanti persodinto inksto funkcija*

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC<sub>0–12 val.</sub> buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC<sub>0–12 val.</sub> buvo 2–3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad CellCept dozės nebūtina tikslinti.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

#### *Senyvi pacientai*

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų žmonių (≥ 65 metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su CellCept (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02 – 0,04 mg) ir levonorgestrelis (0,05–0,20 mg), dezogestrelis (0,15 mg) arba gestodeno (0,05 – 0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (nevartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo CellCept poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. 4.5 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaito atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2–3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar  $C_{max}$ ) negu pacientams po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpu mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t.y., nukleotidų sintezės jautriose ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinio aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg/kg per parą, o triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz., širdies ir inkstų ektopiją, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą 2 g per parą dozę (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilio toksinį poveikį žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų skrandžio ir žarnų funkcijai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilio toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atrodo atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Polisorbatas 80

Citrinų rūgštis

Vandenilio chlorido rūgštis

Natrio chloridas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Iš CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui infuzinio tirpalo negalima maišyti su kitais į veną lašinamais vaistinėmis preparatais ar infuzijos priedais arba lašinti tuo pat metu per tą patį kateterį.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui: 3 metai.

Koncentruotas tirpalas ir infuzinis tirpalas. Jeigu infuzinis tirpalas ruošiamas anksčiau, o ne prieš pat vartojimą, vaistinį preparatą ištirpinus ir praskiedus, infuziją reikia pradėti per 3 valandas.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Koncentruotas tirpalas ir infuzinis tirpalas. Laikyti 15 - 30 °C temperatūroje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas, užkimštas pilku butilkaučiuko kamščiu, apgaubtu aliuminio izoliaciniu sluoksniu su atplėšiamu plastiko užspaudžiamuoju dangteliu. CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparatas tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra po 4 flakonus.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

#### Infuzinio tirpalo (6 mg/ml) ruošimas

CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparate nėra antibakterinių konservantų, dėl to vaistinį preparatą reikia tirpinti ir skiesti aseptinėmis sąlygomis.

CellCept 500 mg miltelių koncentratas ir infuzinis tirpalas ruošiamas dviem etapais: pirmajame etape milteliai tirpinami 5 % gliukozės infuziniu tirpalu, per antrąjį etapą – koncentratas skiedžiamas 5 % gliukozės infuziniu tirpalu. Toliau išsamiai aprašomas preparato ruošimas.

#### 1 etapas

- a. Kiekvienai 1 g dozei paruošti imami du CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato flakonai. Flakono turinys ištirpinamas, į kiekvieną flakoną sušvirksčiant po 14 ml 5 % infuzinio gliukozės tirpalo.
- b. Flakonas švelniai papurtomas, kad vaistinis preparatas ištirptų ir susidarytų gelsvas tirpalas.
- c. Prieš skiedžiant toliau, gauti tirpalai apžiūrimi – ar juose nėra plaukiojančių dalelių, ar nepakitusi spalva. Jei pastebima plaukiojančių dalelių ar spalvos pokyčių, flakoną reikia išmesti.

#### 2 etapas

- a. Dviejų flakonų turinys (apie 2 x 15 ml) toliau skiedžiamas 140 ml 5 % infuzinio gliukozės tirpalo. Galutinė tirpalo koncentracija yra 6 mg /1 ml mikofenolato mofetilio.
- b. Infuzinis tirpalas apžiūrimas – ar jame nėra plaukiojančių dalelių, ar nepakitusi spalva. Jei tirpale yra plaukiojančių dalelių ar pakitusi jo spalva, infuzinis tirpalas sunaikinamas.

Jei infuzinis tirpalas ruošiamas ne prieš pat vartojimą, ištirpinus ir praskiedus vaistinį preparatą, infuziją reikia pradėti per 3 valandas. Tirpalus laikyti 15 - 30 °C temperatūroje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. vasario 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. kovo 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 35 mg mikofenolato mofetilio 110 g miltelių geriamajai suspensijai. 5 ml paruoštos suspensijos yra 1 g mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai skiriami kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai, širdis arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

#### Dozavimas

#### Vartojimas persodinus inkstus

##### *Suaugusiesiems*

Gydymą 1 g/5 ml geriamąja suspensija reikia pradėti per 72 valandas po transplantacijos. Pacientams, kuriems persodinti inkstai, rekomenduojama gerti po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g), t. y., po 5 ml geriamosios suspensijos du kartus per parą.

##### *Vaikų populiacija nuo 2 iki 18 metų amžiaus*

Rekomenduojama mikofenolato mofetilio geriamosios 1 g/5 ml suspensijos dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (iki didžiausios 2 g/10 ml geriamosios suspensijos dozės per parą). Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau (žr. 4.8 skyrių), kartais tenka laikinai sumažinti vaisto dozę arba išvis liautis juo gydyti; tai turėtų būti daroma, atsižvelgiant į atitinkamas klinikines aplinkybes, įskaitant ir reakcijos sunkumą.

##### *Vaikų populiacija < 2 metų amžiaus*

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 2 metų amžiaus vaikams yra mažai. Jais remiantis paruošti dozavimo rekomendacijų negalima, todėl šiai amžiaus grupei vaisto skirti nerekomenduojama.

#### Vartojimas persodinus širdį

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 5 dienas po transplantacijos. Rekomenduojama dozė po širdies persodinimo – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).



### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po širdies persodinimo duomenų nėra.

### *Vartojimas persodinus kepenis*

#### *Suaugusiesiems*

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo CellCept lašinama į veną (i.v.); skirti vaisto gerti reikia pradėti, kai tik pacientas gali jį toleruoti. Rekomenduojama gerti dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

### *Ypatingos populiacijos*

#### *Senyvi pacientai*

Rekomenduojama senyviems pacientams dozė – po 1 g du kartus per parą, kai persodinti inkstai, ir po 1,5 g du kartus per parą persodinus širdį arba kepenis.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams su persodintu inkstu, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

#### *Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia. Duomenų apie sergančiuosius sunkia parenchimine kepenų liga, kuriems persodinta širdis, nėra.

#### *Atmetimo epizodų gydymas*

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl CellCept dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti CellCept dozę po persodintos širdies atmetimo epizodo. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atkakliai tęsiasi, gydymą nėra.

### Vartojimo metodas

#### Vartoti per burną

*Pastaba.* Jei būtina, CellCept geriamąją 1 g/5 ml suspensiją galima suleisti per nosinį skrandžio zoną, kurio mažiausias dydis pagal prancūzišką numeraciją - 8 (mažiausias vidinis skersmuo - 1,7 mm).

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinių preparatą*

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes ir triušius veikia teratogeniškai, venkite sausų miltelių įkvėpimo ar tiesioginio sąlyčio su oda ir gleivinėmis bei paruoštos suspensijos tiesioginio sąlyčio su oda. Jeigu taip atsitiktų, sąlyčio vietą reikia kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu; akis praplauti paprastu vandeniu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

- CellCept skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo CellCept reakcijos (žr. 4.8 skyrių).
- CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);
- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).
- CellCept skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- CellCept skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų – riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

#### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant CellCept, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C reaktyvaciją (atsinaujinimą) ir infekcijas, sukeltas poliomos virusų (su BK virusu susijusi nefropatija, su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo CellCept pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume CellCept vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronhektazių atvejus CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo CellCept pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr.

4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama iširti.

### Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja CellCept, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu CellCept, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį CellCept vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevertoti CellCept.

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeltos GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus CellCept dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo CellCept vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

CellCept vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpu susilpnėjimui, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo CellCept metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

### Virškinimo sistema

Su CellCept vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl CellCept reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

CellCept yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., *Lesch-Nyhan* ir *Kelley-Seegmiller* sindromais.

### Sąveikos

Sudėtinio gydymo imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais, imunosupresantais, pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu, arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes tai galėtų sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. MFR enterohepatinį ciklą trikdantys vaistiniai preparatai (pvz., kolestiminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti CellCept kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu arba atvirkščiai) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama CellCept neskirti kartu su azatioprinu, nes tokio derinio vartojimas netirtas.

CellCept 1 g/5 ml miltelių geriamajai suspensijai sudėtyje yra aspartamo. Dėl to CellCept 1 g/5 ml miltelius geriamajai suspensijai fenilketonurija sergantiems pacientams skirti reikia atsargiai (žr. 6.1 skyrių).

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio. Pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, šio vaistinio preparato skirti negalima.

### Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 % – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 % – 27 %) atvejų. Dėl to CellCept skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamos gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą CellCept. Gydytojas turi užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klininius įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingos moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradėdamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos

pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacicloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

#### Antacidiniai vaistiniai preparatai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Sumažėjusi ekspozicija mikofenolio rūgštimi (MFR) yra stebėta kartu su CellCept vartojant antacidinius vaistinius preparatus, tokius kaip magnio ar aliuminio hidroksidai, ar PSI, įskaitant lanzoprazolą ir pantoprazolą. Lyginant transplantato atmetimo ar persodinto organo praradimo dažnius tarp CellCept gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir CellCept gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas CellCept vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei CellCept vartojus kartu su PSI.

#### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (t.y. kolestiraminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti CellCept veiksmingumą.

#### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestiramino tris kartus per parą, išgėrus vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti CellCept veiksmingumas.

#### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė.

Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskirama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų CellCept ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis CellCept dozėmis gydytais pacientais, organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

Beta-gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorochinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

#### Ciprofloksacinas ir amoksicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksicilino+klavulano rūgšties, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, CellCept dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

#### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo CellCept kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai CellCept vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės CellCept dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

#### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

### Gliukuronidaciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su CellCept rekomenduojama skirti atsargiai.

### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo MFR ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir CellCept, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos 1A9 (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp CellCept ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį CellCept (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir CellCept dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu CellCept ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12h}$ ) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti CellCept dozes.

### Sevelameras

CellCept vartojant kartu su sevelameru pastebėta, kad MFR  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t.y., transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama CellCept vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trims valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatų sujungiančių medžiagų poveikį CellCept preparatui duomenų nėra.

### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti CellCept ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas CellCept aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams, pavartojus kartotines CellCept dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, CellCept takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Gyvosios vakcinės

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

### Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

### Nėštumas

Nėštumo metu CellCept skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo.

Vaisingo amžiaus pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradėdant gydymą CellCept vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradėdant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8-10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8-10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet kokį kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaneo persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);
- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;

- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, CellCept krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFA yra stiprus teratogenas. Ar MFA patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFA kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingi pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

### Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydomąją dozę pacientams po inksto persodinimo, ir 1,3 – 2 kartus didesnė nei vartojant pacientams rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę po širdies persodinimo. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

CellCept gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.



## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su CellCept, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000 - \geq 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\ 000 - \geq 1/1000$ ) ir labai retas ( $\geq 1/10\ 000$ ). Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamų reakcijų dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą, kepenis ar širdį.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>MedDRA</b>			
<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Dažnis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
Bakterinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grybelinės infekcijos	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Virusinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>			
Gerybinis odos navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Limfoma	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Odos vėžys	Dažni	Nedažni	Dažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Anemija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Kaulų čiulpų susilpnėjimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Ekchimozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Leukocitozė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Leukopenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pancitopenija	Dažni	Dažni	Nedažni
Pseudolimfoma	Nedažni	Nedažni	Dažni
Trombocitopenija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Acidozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipercholesterolemija	Labai dažni	Dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
Hiperglikemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hiperkalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hiperlipidemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipokalcemija	Dažni	Labai dažni	Dažni
Hipokalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipomagnezemia	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipofosfatemija	Labai dažni	Labai dažni	Dažni
Hiperurikemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Podagra	Dažni	Dažni	Labai dažni
Kūno masės mažėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
<b>Psichikos sutrikimai</b>			
Sumišimo būklė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Depresija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nemiga	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sujaudinimas	Nedažni	Dažni	Labai dažni
Nerimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sutrikęs mąstymas	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Svaigulys	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Galvos skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipertonija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Parestezija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Mieguistumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Tremoras	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Traukuliai	Dažni	Dažni	Dažni
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Dažni
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Tachikardija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Limfocelė	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Venų trombozė	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			
Bronchektazė	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Kosulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Dusulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Intersticinė plaučių liga	Nedažni	Labai reti	Labai reti
Pleuros efuzija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Plaučių fibrozė	Labai reti	Nedažni	Nedažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Pilvo tempimas	Dažni	Labai dažni	Dažni
Pilvo skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Kolitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs apetitas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Viduriavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nevirškinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Stemplės uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Raugulys	Nedažni	Nedažni	Dažni
Vidurių pūtimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Skrandžio uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto opa	Dažni	Dažni	Dažni
Dantenu hiperplazija	Dažni	Dažni	Dažni
Žarnyno nepraeinamumas	Dažni	Dažni	Dažni
Burnos išopėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
Pykinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pankreatitas	Nedažni	Dažni	Nedažni
Stomatitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vėmimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
Padidėjęs jautrumas	Nedažni	Dažni	Dažni
Hipogamaglobulinemija	Nedažni	Labai reti	Labai reti
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Dažni	Dažni
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Nedažni	Labai dažni
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hepatitis	Dažni	Labai dažni	Nedažni
Hiperbilirubinemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Gelta	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Paprastieji spuogai	Dažni	Dažni	Labai dažni
Nuplikimas	Dažni	Dažni	Dažni
Išbėrimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Odos išaugos	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Šąnarių skausmas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Raumenų silpnumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Inkstų veiklos nepakankamumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Astenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Edema	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Išvarža	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Bendras negalavimas	Dažni	Dažni	Dažni
Skausmas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Karščiavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Su de novo purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas	Nedažni	Nedažni	Nedažni

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

##### Infekcijos

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausias infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius CellCept (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto, širdies ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių Candida infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant CellCept, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

##### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina CellCept vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems CellCept, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Gydant pacientus CellCept gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems CellCept, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos *Pelger-Huet* anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyrimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomas CellCept gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetilu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su CellCept susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

### Padidėjęs jautrumas

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

### Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientėms yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

### Igimti sutrikimai

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

### Imuninės sistemos sutrikimai

CellCept kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliu ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

### Specialios populiacijos

#### Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo duomenimis, kai jame dalyvavusiems 2–18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, nepageidaujamų reakcijų tipas ir dažnis paprastai buvo panašus kaip suaugusių pacientų, vartojančių CellCept po 1 g du kartus per parą. Tačiau, palyginti su poveikiu suaugusiems pacientams, vaikams, ypač jaunesniems nei 6 metų amžiaus, dažniau pasitaikė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

#### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeliama nepageidaujamų reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems CellCept kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinų neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, CellCept reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizmomams, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeltiant anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Išgertas mikofenolato mofetilis greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas ir, vykstant ikisisteminiam metabolizmui, virsta aktyviu metabolitu – MFR. Kaip matyti iš persodinto inksto atmetimo reakcijos slopinimo, CellCept imunosupresinis aktyvumas koreliuoja su MFR koncentracija. Vidutinis išgerto mikofenolato mofetilio biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamu mikofenolato mofetilio prieinamumu, pagal MFR AUC, yra 94 %. Jei pacientai, kuriems persodintas inkstas, vartojo mikofenolato mofetilio po 1,5 g du kartus per parą, maistas jo rezorbcijai (pagal MFR AUC) poveikio neturėjo. Tačiau vartojant vaisto kartu su maistu, MFR  $C_{max}$  sumažėjo 40 %. Išgėrus mikofenolato mofetilio, jis plazmoje paprastai neišmatuojamas.

### Pasiskirstymas

Praėjus maždaug 6 – 12 valandų po dozės suvartojimo, MFR koncentracija dėl enterohepatinės recirkuliacijos paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestimino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40 %; tai rodo ryškią vaisto enterohepatinę recirkuliaciją. Kai MFR koncentracijos yra kliniškai tinkamos, 97 % MFR yra susijungusios su plazmos albuminu. Ankstyvuotu potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{max}$  – maždaug 40 % mažesnės negu vėlyvuotu potransplantaciniu periodu (praėjus 3 – 6 mėnesiams po transplantacijos).

### Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei (izoforai UGT1A9), MFR daugiausia metabolizuojama į neveiklų MFR fenolio gliukuronidą (MFRG). *In vivo* enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir, manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurių MFM šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

### Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepašalinama. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mkg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip kolestiminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MPA išsidėstymas priklauso nuo keletu pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję pernešėjai. Naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų pernešėjais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės ( svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai CellCept skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

### Ypatingos populiacijos

#### Sutrikus inkstų funkcija

Tiriant vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), buvo 28 - 75 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. O štai vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3 - 6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

### Vėluojanti persodinto inksto funkcija

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo 2 – 3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad CellCept dozę nebūtina tikslinti.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Tačiau kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai parametrai įvertinti ištyrus 49 vaikus ir paauglius (nuo 2 iki 18 metų amžiaus), kuriems po inkstų persodinimo buvo duodama gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolato mofetilio du kartus per parą. Vartojant šią dozę MFR AUC reikšmės buvo panašios į suaugusiųjų MFR AUC reikšmes, kai jie ankstyvuoju ir vėlyvuoju periodu po inkstų persodinimo vartojo CellCept po 1 g du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuoju ir vėlyvuoju potransplantaciniu periodu buvo panašios.

### Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų žmonių (≥ 65 metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su CellCept (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02 – 0,04 mg) ir levonorgestrelio (0,05 – 0,20 mg), dezogestrelio (0,15 mg) arba gestodeno (0,05 – 0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (nevartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo CellCept poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenumatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. 4.5 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaito atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2 – 3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar C<sub>max</sub>) negu pacientams, po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę, ir 1,3 – 2 karto didesnę sisteminę ekspoziciją (pagal AUC ar C<sub>max</sub>), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per dieną klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpu mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t. y., nukleotidų sintezės jautriose ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinio aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg/kg per parą, o triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz., širdies ir inkstų ektopiją, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą 2 g per parą dozę pacientams po



inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 tos klinikinės ekspozicijos, kuri susidaro vartojant rekomenduojamą gydymą 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilio toksiškus poveikius žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija pacientams po inkstų persodinimo vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų virškinimo organų sistemai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilio toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai

sorbitolis

koloidinis bevandenis silicio oksidas

natrio citratas

sojų pupelių lecitinas

vaisių mišinio skonį suteikianti medžiaga

ksantano derva

aspartamas\* (E951)

metilo parahidroksibenzoatas (E218)

bevandenė citrinų rūgštis

\*5 ml suspensijos yra 2,78 mg fenilalanino

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Miltelių geriamajai suspensijai tinkamumo laikas yra 2 metai.

Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 2 mėnesiai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Milteliai geriamajai suspensijai ir paruošta suspensija: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kiekviename buteliuke yra 35 g mikofenolato mofetilio 110 g miltelių geriamajai suspensijai.

Paruoštos suspensijos tūris yra 175 ml; tai atitinka 160 - 165 ml suvartojamo tūrio. 5 ml paruoštos suspensijos yra 1 g mikofenolato mofetilio.

Taip pat pakuotėje yra buteliuko adapteris ir 2 geriamųjų dozių dalytuvai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Patartina, kad CellCept geriamąją 1 g/5 ml suspensiją, prieš išduodamas ją pacientui, paruoštų vaistininkas. Ruošimo metu bei po vaisto paruošimo valant buteliuko ar dangtelio išorinį paviršių arba stalą rekomenduojama mūvėti vienkartinės pirštines.

## Suspensijos paruošimas

1. Keletą kartų stuktelėkite į uždarytą buteliuką, kad milteliai taptų birūs.
2. Graduotu cilindru pamatuokite 94 ml išgryninto vandens.
3. Supilkite maždaug pusę pamatuoto išgryninto vandens į buteliuką, jį užkimškite ir apie 1 minutę stipriai purtykite.
4. Supilkite likusį vandenį ir užkimštą buteliuką vėl stipriai purtykite maždaug vieną minutę.
5. Nuimkite vaikų neatidaromą dangtelį ir į buteliuko kaklelį įstatykite buteliuko adapterį.
6. Tvirtai uždenkite buteliuką vaikų neatidaromu užspaudžiamuoju dangteliu. Tai užtikrins, kad adapteris yra tinkamai įstatytas į buteliuko kaklelį, o vaikų neatidaromas dangtelis - gerai užspaustas.
7. Ant buteliuko etiketės užrašykite paruoštos suspensijos tinkamumo pabaigos datą. (Paruošta suspensija tinkama vartoti du mėnesius).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/006 CellCept (1 buteliukas, kuriame yra 110 g miltelių)

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. vasario 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. kovo 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės (tabletės).

Šviesiai violetinės spalvos, kaplečių formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas “CellCept 500”, o kitoje pusėje – pavadinimas „Roche”.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

CellCept skiriama kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai, širdis arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

#### Dozavimas

#### Vartojimas persodinus inkstus

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 72 valandas po transplantacijos. Pacientams, kuriems persodinti inkstai, rekomenduojama gerti po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g).

##### *Vaikų populiacija nuo 2 iki 18 metų amžiaus*

Rekomenduojama mikofenolato mofetilio dozė – gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (iki didžiausios 2 g per parą dozės). Tabletes po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g) galima skirti tik tiems pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas didesnis nei 1,5 m<sup>2</sup>. Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau (žr. 4.8 skyrių), kartais tenka laikinai sumažinti vaisto dozę arba išvis liautis juo gydyti; tai turėtų būti daroma, atsižvelgiant į atitinkamus klinikinius veiksnius, įskaitant ir reakcijos sunkumą.

##### *Vaikų populiacija < 2 metų amžiaus*

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 2 metų vaikams yra mažai. Jais remiantis paruošti dozavimo rekomendacijų negalima, todėl šiai amžiaus grupei vaisto skirti nerekomenduojama.

#### Vartojimas persodinus širdį

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 5 dienas po transplantacijos. Rekomenduojama dozė po širdies persodinimo – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po širdies persodinimo duomenų nėra.

### Vartojimas persodinus kepenis

#### *Suaugusiesiems*

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo CellCept lašinama į veną (i.v.); skirti vaisto gerti reikia pradėti, kai tik pacientas gali jį toleruoti. Rekomenduojama gerti dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Rekomenduojama senyviems pacientams dozė – po 1 g du kartus per parą, kai persodinti inkstai, ir po 1,5 g du kartus per parą persodinus širdį arba kepenis.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams su persodintu inkstu, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

#### *Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia. Duomenų apie sergančiuosius sunkia parenchimine kepenų liga, kuriems persodinta širdis, nėra.

#### *Atmetimo epizodų gydymas*

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl CellCept dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti CellCept dozę po persodintos širdies atmetimo epizodo. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atkakliai tęsiasi, gydymą nėra.

### Vartojimo metodas

#### Vartoti per burną

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes ir triušius veikia teratogeniškai, todėl CellCept tablečių negalima traiškyti.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- CellCept skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo CellCept reakcijos (žr. 4.8 skyrių).

- CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);
- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, CellCept skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).
- CellCept skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- CellCept skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų – riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

##### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant CellCept, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C reaktyvaciją (atsinaujinimą) ir infekcijas, sukkeliamas poliomos virusų (su BK virusu susijusi nefropatija, su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo CellCept pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume CellCept vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronchektazių atvejus CellCept kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiesiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo CellCept pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama ištirti.

## Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja CellCept, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu CellCept, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį CellCept vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevertoti CellCept.

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeltos GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus CellCept dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo CellCept vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

CellCept vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpų susilpnėjimui, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo CellCept metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

## Virškinimo sistema

Su CellCept vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl CellCept reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

CellCept yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., *Lesch-Nyhan* ir *Kelley-Seegmiller* sindromais.

## Sąveikos

Sudėtinio gydymo imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais, imunosupresantais, pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu, arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes tai galėtų sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. MFR enterohepatinį ciklą trikdančios vaistiniai preparatai (pvz., kolestiminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti CellCept kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu arba atvirkščiai) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama CellCept neskirti kartu su azatioprinu, nes tokio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

## Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr. 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 % – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 % – 27 %) atvejų. Dėl to CellCept skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamos gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą CellCept. Gydytojas turi užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klinikinius įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingos moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdamos gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradėdamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacicloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

### Antacidiniai vaistiniai preparatai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Sumažėjusi ekspozicija mikofenolio rūgštimi (MFR) yra stebėta kartu su CellCept vartojant antacidinius vaistinius preparatus, tokius kaip magnio ar aliuminio hidroksidai, ar PSI, įskaitant lanzoprazolą ir pantoprazolą. Lyginant transplantato atmetimo ar persodinto organo praradimo dažnius tarp CellCept gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir CellCept gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas CellCept vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei CellCept vartojus kartu su PSI.

### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (t.y., kolestiraminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti CellCept veiksmingumą.

#### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestiramino tris kartus per parą, išgėrusi vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti CellCept veiksmingumas.

#### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė. Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskirama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų CellCept ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis CellCept dozėmis gydytais pacientais, organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

$\beta$ -gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorchinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

#### Ciprofloksacinas ir amoksicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksicilino+klavulano rūgšties, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, CellCept dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

#### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo CellCept kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai CellCept vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės CellCept dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

#### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

#### Gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su CellCept rekomenduojama skirti atsargiai.



### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo MFR ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir CellCept, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos 1A9 (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp CellCept ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį CellCept (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir CellCept dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu CellCept ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12h}$ ) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti CellCept dozes.

### Sevelameras

CellCept vartojant kartu su sevelameru pastebėta, kad MFR  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t.y. transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama CellCept vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trims valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatų sujungiančių medžiagų poveikį CellCept preparatui duomenų nėra.

### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti CellCept ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas CellCept aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams, pavartojus kartotines CellCept dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, CellCept takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Gyvosios vakcinos

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

## Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingos moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą CellCept, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

### Nėštumas

Nėštumo metu CellCept skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingos pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradėdant gydymą CellCept vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8 - 10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradėdant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8 - 10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8 - 10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet kokį kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaneo persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);

- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;
- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, CellCept krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFA yra stiprus teratogenas. Ar MFA patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFA kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingi pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

### Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydomąją dozę pacientams po inksto persodinimo, ir 1,3 – 2 kartus didesnė nei vartojant pacientams rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę po širdies persodinimo. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

CellCept gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su CellCept, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\ 000$ ). Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamai reakcijai dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą, kepenis ar širdį.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>MedDRA</b>			
<b>Organų sistemų klasės</b>			
	Dažnis	Dažnis	Dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
Bakterinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grybelinės infekcijos	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Virusinės infekcijos	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>			
Gerybinis odos navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Limfoma	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Navikas	Dažni	Dažni	Dažni
Odos vėžys	Dažni	Nedažni	Dažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Anemija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Kaulų čiulpų susilpnėjimas	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Ekchimozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Leukocitozė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Leukopenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pancitopenija	Dažni	Dažni	Nedažni
Pseudolimfoma	Nedažni	Nedažni	Dažni
Trombocitopenija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Acidozė	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipercholesterolemija	Labai dažni	Dažni	Labai dažni
Hiperglikemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija MedDRA Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
Hiperkalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hiperlipidemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Hipokalcemija	Dažni	Labai dažni	Dažni
Hipokalemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipomagnezemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipofosfatemija	Labai dažni	Labai dažni	Dažni
Hiperurikemija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Podagra	Dažni	Dažni	Labai dažni
Kūno masės mažėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
<b>Psichikos sutrikimai</b>			
Sumišimo būklė	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Depresija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nemiga	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sužadudinimas	Nedažni	Dažni	Labai dažni
Nerimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sutrikęs mąstymas	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Svaigulys	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Galvos skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hipertonija	Dažni	Dažni	Labai dažni
Parestezija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Mieguistumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Tremoras	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Traukuliai	Dažni	Dažni	Dažni
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažni	Nedažni	Dažni
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Tachikardija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Limfocelė	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Venų trombozė	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			
Bronchektazė	Nedažni	Nedažni	Nedažni
Kosulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Dusulys	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Intersticinė plaučių liga	Nedažni	Labai reti	Labai reti
Pleuros efuzija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Plaučių fibrozė	Labai reti	Nedažni	Nedažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Pilvo tempimas	Dažni	Labai dažni	Dažni
Pilvo skausmas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Kolitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Sumažėjęs apetitas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Viduriavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Nevirškinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Stemplės uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Raugulys	Nedažni	Nedažni	Dažni
Vidurių pūtimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Skrandžio uždegimas	Dažni	Dažni	Dažni
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažni	Dažni	Dažni
Virškinimo trakto opa	Dažni	Dažni	Dažni
Dantenu hiperplazija	Dažni	Dažni	Dažni
Žarnyno nepraeinamumas	Dažni	Dažni	Dažni
Burnos išopėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
Pykinimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Pankreatitas	Nedažni	Dažni	Nedažni
Stomatitas	Dažni	Dažni	Dažni
Vėmimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
Padidėjęs jautrumas	Nedažni	Dažni	Dažni
Hipogamaglobulinemija	Nedažni	Labai reti	Labai reti
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Dažni	Dažni
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažni	Nedažni	Labai dažni
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Hepatitis	Dažni	Labai dažni	Nedažni
Hiperbilirubinemija	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Gelta	Nedažni	Dažni	Dažni
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Paprastieji spuogai	Dažni	Dažni	Labai dažni
Nuplikimas	Dažni	Dažni	Dažni
Išbėrimas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Odos išaugos	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Šąnarių skausmas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Raumenų silpnumas	Dažni	Dažni	Labai dažni
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Inkstų veiklos nepakankamumas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni

<b>Nepageidaujama reakcija</b> <b>MedDRA</b> <b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Persodintas inkstas</b>	<b>Persodintos kepenys</b>	<b>Persodinta širdis</b>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Astenija	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Šaltkrėtis	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Edema	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Išvarža	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Bendras negalavimas	Dažni	Dažni	Dažni
Skausmas	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
Karščiavimas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Su de novo purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas	Nedažni	Nedažni	Nedažni

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant CellCept, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

##### Infekcijos

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausios infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius CellCept (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto, širdies ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių Candida infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant CellCept, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

##### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina CellCept vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems CellCept, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Gydant pacientus CellCept, gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems CellCept, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos Pelger-Huet anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyrimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomas CellCept gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetilu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su CellCept susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

### Padidėjęs jautrumas

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

### Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientėms yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

### Igimti sutrikimai

Poregistracinės stebėsenos metu CellCept derinyje kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus CellCept ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

### Imuninės sistemos sutrikimai

CellCept kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliu ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

### Specialios populiacijos

#### Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo duomenimis, kai jame dalyvavusiems 2 – 18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, nepageidaujamų reakcijų tipas ir dažnis paprastai buvo panašus kaip suaugusių pacientų, vartojančių CellCept po 1 g du kartus per parą. Tačiau, palyginti su poveikiu suaugusiems pacientams, vaikams, ypač jaunesniems nei 6 metų amžiaus, dažniau pasitaikė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

#### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeliamų nepageidaujamų reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems CellCept kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.



## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinių neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, CellCept reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizmomams, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeldami anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Išgertas mikofenolato mofetilis greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas ir, vykstant ikisisteminiam metabolizmui, virsta aktyviu metabolitu – MFR. Kaip matyti iš persodinto inksto atmetimo reakcijos slopinimo, CellCept imunosupresinis aktyvumas koreliuoja su MFR koncentracija. Vidutinis išgerto mikofenolato mofetilio biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamu mikofenolato mofetilio prieinamumu, pagal MFR AUC, yra 94 %. Jei pacientai, kuriems persodintas inkstas, vartojo mikofenolato mofetilio po 1,5 g du kartus per parą, maistas jo rezorbcijai (pagal MFR AUC) poveikio neturėjo. Tačiau vartojant vaisto kartu su maistu, MFR  $C_{max}$  sumažėjo 40 %. Išgėrus mikofenolato mofetilio, jis plazmoje paprastai neišmatuojamas.

## Pasiskirstymas

Praėjus maždaug 6 – 12 valandų po dozės suvartojimo, MFR koncentracija dėl enterohepatinės recirkuliacijos paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestimino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40 %; tai rodo ryškia vaisto enterohepatinę recirkuliaciją. Kai MFR koncentracijos yra kliniškai tinkamos, 97 % MFR yra susijungusios su plazmos albuminu. Ankstyvuotu potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{max}$  – maždaug 40 % mažesnės negu vėlyvuotu potransplantaciniu periodu (praėjus 3 – 6 mėnesiams po transplantacijos).

## Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei, MFR daugiausia metabolizuojama į MFR fenolio gliukuronidą (MFRG), kuris yra farmakologiškai neaktyvus. *In vivo* enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir, manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurių MFM šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

## Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepasišalina. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mkg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip cholestiraminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MPA išsidėstymas priklauso nuo keleto pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję pernešėjai. Naviko atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų pernešėjais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės ( svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai CellCept skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

## Ypatingos populiacijos

### Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriamieji vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), buvo 28 - 75 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. Vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3 - 6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

### Vėluojanti persodinto inksto funkcija

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC<sub>0-12 val.</sub> buvo 2 - 3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad CellCept dozė nebūtina tikslinti.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Tačiau kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai parametrai įvertinti ištyrus 49 vaikus ir paauglius (nuo 2 iki 18 metų amžiaus), kuriems po inkstų persodinimo buvo duodama gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolato mofetilio du kartus per parą. Vartojant šią dozę MFR AUC reikšmės buvo panašios į suaugusiųjų MFR AUC reikšmes, kai jie ankstyvuoją ir vėlyvuoją periodu po inkstų persodinimo vartojo CellCept po 1 g du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuoją ir vėlyvuoją potransplantaciniu periodu buvo panašios.

### Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų žmonių ( $\geq 65$  metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su CellCept (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02 - 0,04 mg) ir levonorgestrelis (0,05 - 0,20 mg), dezogestrelis (0,15 mg) arba gestodeno (0,05 - 0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (nevartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo CellCept poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas CellCept geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. 4.5 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaito atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2 – 3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar  $C_{max}$ ) negu pacientams, po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę, ir 1,3 – 2 karto didesnę sisteminę ekspoziciją (pagal AUC ar  $C_{max}$ ), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per dieną klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpu mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t. y., nukleotidų sintezės jautriose ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinio aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg/kg per parą, o triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz., širdies ir inkstų ektopiją, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 tos klinikinės ekspozicijos, kuri susidaro vartojant rekomenduojamą gydymą 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilio toksinį poveikį žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija pacientams po inkstų persodinimo vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų virškinimo organų sistemai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilio toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atrodo atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

CellCept tablečių šerdis  
mikrokristalinė celiuliozė  
polividonas (K-90)  
kroskarmeliozės natrio  
magnio stearatas

Tabletės plėvelė  
hipromeliozė  
hidroksipropilceliuliozė  
titano dioksidas (E171)  
polietilenglikolis 400  
indigokarmino aliuminio dažalas (E132)  
raudonasis geležies oksidas (E172)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės  
CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės:  
1 dėžutėje yra 50 tablečių (po 10 tablečių lizdinėje plokštelėje).  
Dauginėje pakuotėje yra 150 (3 pakuotės po 50) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tablečių).  
EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3 x 50) tablečių sudėtinėje pakuotėje).

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. vasario 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. kovo 13 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

- CellCept 500 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui
- CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

- CellCept 250 mg kapsulės
- CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą bei nėštumo stebėsenos klausimą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus šios programos aspektus.

Ši mokomoji programa yra skirta užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai žinotų apie teratogeninį ir mutageninį poveikį, poreikį atlikti nėštumo testus prieš pradėdant gydymą CellCept, reikalavimus tiek vyrų, tiek moterų kontracepcijai bei ką daryti pastojus gydymo CellCept metu.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje (VN), kurioje prekiaujama CellCept, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, kurie, tikėtina, išrašys, išduos (parduos) arba vartos CellCept, bus pateikti tokie mokomosios medžiagos rinkiniai:

- mokomoji medžiaga gydytojui;
- paciento informacijos rinkinys.

Sveikatos priežiūros specialistui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- gairės sveikatos priežiūros specialistams.

Paciento informacijos rinkinyje turi būti:

- pakuotės lapelis;
- gairės pacientams.

Mokomojoje medžiagoje turi būti toliau išvardinti pagrindiniai elementai.

Sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams turi būti parengtos atskiros gairės. Pacientams skirtose gairėse turi būti atitinkami atskiri tekstai, pritaikyti vyrams ir moterims. Šios gairės turi apimti toliau nurodytas sritis:

- Kiekvienos iš gairių įžanga skaitytoją informuoja, kad gairių tikslas yra papasakoti apie būtinybę vengti ekspozicijos vaisiui bei kaip sumažinti apsigimimų ir persileidimo, susijusių su mikofenolato mofetilio vartojimu, riziką. Ji paaiškina, kad nors šios gairės yra labai svarbios, tačiau jos nepateikia visos informacijos apie mikofenolato mofetilį ir kad papildomai reikia atidžiai perskaityti PCS (skirtą sveikatos priežiūros specialistams) ir kartu su vaistu pateikiamą pakuotės lapelį (skirtą pacientams).
- Pagrindinė informacija apie mikofenolato mofetilio teratogeninį ir mutageninį poveikį žmonėms. Šiame skyriuje bus pateikta svarbi pagrindinė informacija apie mikofenolato mofetilio teratogeninį ir mutageninį poveikį. Tai bus informacija apie šios rizikos pobūdį ir dydį, atitinkanti PCS pateiktą informaciją. Šiame skyriuje pateikta informacija padės teisingai suprasti riziką ir paaiškina nėštumo prevencijos priemonių logiką. Be to, gairėse bus paminėta, kad pacientui negalima šio vaisto duoti bet kuriam kitam asmeniui.
- Pacientų konsultavimas. Šiame skyriuje bus pabrėžta nuodugnaus, informatyvaus ir nuolatinio dialogo tarp paciento ir sveikatos priežiūros specialisto svarba aptariant pavojų nėštumui, susijusį su mikofenolato mofetiliu, ir atitinkamas mažinimo strategijas, įskaitant gydymo alternatyvas, jeigu įmanoma. Poreikis planuoti nėštumą bus išryškintas.
- Poreikis vengti ekspozicijos vaisiui: vaisingo paciento kontracepcijos reikalavimai prieš, per ir baigus gydymą mikofenolato mofetiliu. Bus paaiškinti reikalavimai lytiškai aktyvių vyrų pacientų (įskaitant vyrus, kuriems atlikta vazektomija) ir vaisingų pacienčių kontracepcijai. Bus aiškiai nurodytas kontracepcijos poreikis prieš, per ir baigus gydymą mikofenolato mofetiliu, įskaitant informaciją apie laikotarpį, kurį kontracepcija turi būti tęsiama baigus vartoti vaistą.

Be to, moterims skirtas tekstas turi paaiškinti reikalavimus nėštumo testui, kurį reikės atlikti prieš pradėdant gydymą ir gydymo mikofenolato mofetiliu metu, įskaitant patarimą gauti du neigiamus nėštumo testus prieš pradėdant gydymą ir šių testų atlikimo laiku svarbą. Be to, bus paaiškintas poreikis atlikti nėštumo testus vėliau gydymo metu.

- Patarimas, kad gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientai negali būti kraujo donorais. Be to, gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyrai negali būti spermos donorais.
- Patarimas, ką daryti pastojus arba įtarus pastojimą gydymo metu ar netrukus po gydymo mikofenolato mofetiliu pabaigos. Pacientai bus informuoti, kad jie nenustotų vartoję mikofenolato mofetilio, bet nedelsdami susisiektų su savo gydytoju. Bus paaiškinta, kad kiekvienu konkrečiu atveju gydančio gydytojo ir paciento diskusijos metu bus sudaryta teisinga veiksmų seka, pagrįsta individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.



Be to, su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis turi būti suderintas ir įgyvendintas nėštumo stebėsenos klausimynas, apimantis išsamią informaciją apie ekspoziciją nėštumo metu, įskaitant laiką ir dozę, gydymo trukmę prieš nėštumą ir nėštumo metu, kartu vartotus vaistus, žinomą teratogeninę riziką ir išsamią informaciją apie apsigimimus.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 250 mg kietosios kapsulės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 kietųjų kapsulių  
300 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su kapsulėmis reikia elgtis atsargiai  
Neatidarinti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų ant odos

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/96/005/001 100 kietųjų kapsulių  
EU/1/96/005/003 300 kietųjų kapsulių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNU RĖMELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 250 mg kietosios kapsulės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 300 (3 pakuotės po 100) kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su kapsulėmis reikia elgtis atsargiai  
Neatidarinti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų ant odos

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĒLYNO RĒMELIO)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 250 mg kietosios kapsulės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 kietųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis, kuri atskirai neparduodama

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su kapsulėmis reikia elgtis atsargiai  
Neatidarinėti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų  
ant odos

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**FOLIJA PADENGTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 250 mg kapsulės  
mikofenolato mofetilis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Roche Registration GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename flakone yra 500 mg mikofenolato mofetilio (hidrochlorido pavidalu).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra polisorbato 80, citrinų rūgšties, vandenilio chlorido rūgšties ir natrio chlorido.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
4 flakonai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Tik infuzijai į veną  
Prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Saugotis, kad infuzinio tirpalo nepatektų ant odos

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Paruošto tirpalo tinkamumo laikas: 3 valandos.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
mikofenolato mofetilis  
Tik infuzijai į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai  
mikofenolato mofetilis

#### 2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 110 g miltelių geriamajai suspensijai buteliuke yra 35 g mikofenolato mofetilio.  
5 ml paruoštos suspensijos yra 1 g mikofenolato mofetilio.  
Suvartojama 160 – 165 ml paruoštos suspensijos.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra aspartamo (E951) ir metilo parahidroksibenzoato (E218).

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai

1 buteliukas, 1 buteliuko adapteris ir 2 geriamosios suspensijos dalytuvai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Paruošus skiriama vartoti per burną

Prieš vartojimą buteliuką stipriai supurtykite

**Patartina, kad suspensiją, prieš išduodamas ją pacientui, paruoštų vaistininkas**

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### 7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Ruošiant suspensiją, stengtis neįkvėpti miltelių ir saugotis, kad jų nepatektų ant odos  
Saugotis, kad paruoštos suspensijos nepatektų ant odos

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 2 mėnesiai

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 1 g / 5 ml

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename 110 g miltelių geriamajai suspensijai buteliuke yra 35 g mikofenolato mofetilio.  
5 ml paruoštos suspensijos yra 1 g mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra aspartamo (E951) ir metilo parahidroksibenzoato (E218).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Paruošus skiriama vartoti per burną

Prieš vartojimą buteliuką stipriai supurtykite

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Ruošiant suspensiją, stengtis neįkvėpti miltelių ir saugotis, kad jų nepatektų ant odos  
Saugotis, kad paruoštos suspensijos nepatektų ant odos

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 2 mėnesiai  
Prieš vartojimą



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

50 tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną  
Tablečių netraiškykite

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su tabletėmis reikia elgtis atsargiai

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNU RĖMELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 150 (3 pakuotės po 50) plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną  
Tablečių netraiškykite

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su tabletėmis reikia elgtis atsargiai

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNO RĖMELIO)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės  
mikofenolato mofetilis

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

50 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, kurios negalima parduoti atskirai.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį  
Vartoti per burną  
Tablečių netraiškykite

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su tabletėmis reikia elgtis atsargiai

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/96/005/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

cellcept 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**FOLIJA PADENGTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CellCept 500 mg tabletės  
mikofenolato mofetilis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Roche Registration GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **CellCept 250 mg kietosios kapsulės** mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept
3. Kaip vartoti CellCept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CellCept
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas**

CellCept sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

CellCept vartojate, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto, širdies ar kepenų.

CellCept turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept**

##### **ĮSPĖJIMAS**

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### **CellCept vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);
- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama vartoti CellCept, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami gydymą CellCept nedelsdami pasakykite savo gydytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu Jūs planuojate pastoti arba pastojote, kai Jūs arba Jūsų partneris vartoja CellCept;
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą CellCept pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Saulės šviesos poveikis**

CellCept silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus. Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai veiksmingu apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### **Kiti vaistai ir CellCept**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tokius kaip augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes CellCept gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti CellCept veikimą.

Prieš pradėdami vartoti CellCept būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestimiramo (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC) profilaktikai ir gydymui),
- antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinos**

Jeigu vartojant CellCept Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po CellCept vartojimo nutraukimo Jūs negalite būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po CellCept vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### **CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais**

CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais jokio poveikio gydymui CellCept neturi.

### **Kontracepcija moterims, vartojančioms CellCept**

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti CellCept;
- visą gydymosi CellCept laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi CellCept.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. Geriau būtų naudoti dviejų viena kita papildančių formų kontracepciją, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nebefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (*Turner*) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

### **Kontracepcija vyrams, vartojantiems CellCept**

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partnerei moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą CellCept.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir apie kitus vaistus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dingo arba galvojate, kad dingo mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto CellCept vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

### **Nėštumas**

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę)) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

### **Žindymo laikotarpis**

CellCept nevartokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **CellCept sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti CellCept**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 3 paras po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė – 8 kapsulės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 4 kapsules išgerkite ryte ir 4 kapsules – vakare.

Vaikams (nuo 2 iki 18 metų amžiaus)

- Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo;
- Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą, kuris matuojamas kvadratiniais metrais ar „m<sup>2</sup>“), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą.

### **Persodinus širdį**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 5 paras po širdies persodinimo;
- Paros dozė – 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 6 kapsules išgerkite ryte, 6 kapsules – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

### **Persodinus kepenis**

Suaugusiesiems

- Pirmoji CellCept dozė paskiriama gerti praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus;
- Paros dozė – 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikės išgerti per 2 kartus;
- 6 kapsules išgerkite iš ryto, 6 kapsules – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

### **Vaisto vartojimas**

Nurykite nekramtytas kapsules, užsigerdami jas stikline vandens.

- Nelaužykite ir netraiškinkite jų.
- Negerkite sulūžusių arba įskilusių kapsulių.

Saugokitės, kad iš sulūžusių kapsulių išsipylę miltelių nepatektų į akis arba burną.

- Jeigu taip nutiktų, gausiai praplaukite jas grynu vandeniu.

Saugokitės, kad iš sulūžusių kapsulių išsipylę miltelių nepatektų ant odos.

- Jeigu taip nutiktų, nuo odos miltelius kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu.

### **Ką daryti pavartojus per didelę CellCept dozę?**

Jei išgėrėte daugiau kapsulių nei Jums buvo nurodyta, nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba vykite tiesiai į ligoninę. Be to, taip darykite, jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti CellCept**

Jei nurodytu laiku pamiršote išgerti vaisto, išgerkite jo tuoj pat, kai tik prisiminsite. Paskui vartokite vaistą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti CellCept**

Nenustokite vartoti CellCept, kol to nenurodys Jūsų gydytojas. Jei gydymąsi CellCept nutrauksite, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireiškusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičiaus ar infekcijų simptomai;

Kai kurie šalutiniai poveikiai vaikams gali pasireikšti dažniau, nei suaugusiesiems. Tai viduriavimas, infekcinės ligos, sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.

### **Kova su infekcijomis**

CellCept susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami CellCept Jūs dažniau, nei įprastai, galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai CellCept, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

### **Bendrasis nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautumas, sutrikęs miegas,

skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

**Odos pažeidimai**, tokie kaip:

- spuogai, lūpų pūslelinė, juosiančioji pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, išbėrimas, niežėjimas.

**Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

**Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenų pabrinkimas ir burnos opos;
- kasos, gaubtinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

**Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- svaigulys, mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- nerimo ar depresijos jausmas, mąstymo arba nuotaikos pokyčiai.

**Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, pagreitinę širdies plakimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

**Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kurie gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėtę) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;
- skystis plaučiuose arba krūtinės łąstoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.

**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjusi kūno masė, podagra, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti CellCept

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikykite ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### CellCept sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis  
Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos:
- CellCept kapsulių užpildo: pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, kroskarmeliozės natrio, polividonas (K-90), magnio stearatas.
- Kapsulių lukšto: želatina, indigokarminas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas, šelakas.

### CellCept išvaizda ir kiekis pakuotėje

- CellCept kapsulės yra pailgos formos, jų vienas galas mėlynos, o kitas - rudos spalvos. Ant kapsulės dangtelio yra juodai atspausdinta "CellCept 250", o ant kapsulės korpuso yra juodai atspausdintas „Roche”.
- Kapsulės tiekiamos dėžutėmis po 100 arba 300 kapsulių (abiems atvejais lizdinėje plokštelėje yra 10 kapsulių) arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 300 (3 x 100) kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Malta

(See Ireland)

### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00



**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept
3. Kaip vartoti CellCept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CellCept
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vaisto paruošimas

#### 1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas

CellCept sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

CellCept vartojate, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto ar kepenų.

CellCept turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept

##### ĮSPĖJIMAS

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### CellCept vartoti negalima:

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai, polisorbatai 80 arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas);

- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama vartoti CellCept, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdant gydymą CellCept nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujimų reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu Jūs ar Jūsų partneris, vartodami CellCept planuojate pastoti arba Jūs pastojote.
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdant gydymą CellCept nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

### **Saulės šviesos poveikis**

CellCept silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus.

Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai veiksmingu apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto vaikams, nes infuzijos saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti.

### **Kiti vaistai ir CellCept**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tokius kaip augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes CellCept gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti CellCept veikimą.

Prieš pradėdami vartoti CellCept būtinai pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestimamino (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC) profilaktikai ir gydymui),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinosis**

Jeigu vartojant CellCept Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### **Kontracepcija moterims, vartojančioms CellCept**

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti CellCept;

- visą gydymosi CellCept laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi CellCept.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. **Geriau būtų naudoti dviejų viena kita papildančių formų kontracepciją, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nebefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (*Turner*) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

### **Kontracepcija vyrams, vartojantiems CellCept**

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partnerei moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą CellCept.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir kitus vaistus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dingo arba galvojate, kad dingo mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto CellCept vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

### **Nėštumas**

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę)) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

### **Žindymo laikotarpis**

CellCept nevartokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **CellCept sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti CellCept**

Įprastai CellCept Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas ligoninėje. CellCept yra lėtai sulašinamas (atliekama infuzija) į veną.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė sulašinama per 24 valandas po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė yra 2 g veikliosios medžiagos, kuri sulašinama per 2 kartus;
- 1 g Jums sulašins ryte ir 1 g – vakare.

### **Persodinus kepenis**

Suaugusiesiems

- Pirmoji dozė sulašinama kaip galima greičiau po kepenų persodinimo operacijos;
- Vaistas bus Jums lašinamas mažiausiai 4 dienas;
- Paros dozė yra 2 g veikliosios medžiagos, kuri sulašinama per 2 kartus;
- 1 g Jums sulašins ryte ir 1 g – vakare;
- Kai tik galėsite nuryti, gydytojas paskirs Jums geriamąjį CellCept.

### **Vaisto paruošimas**

Šis vaistas tiekiamas miltelių pavidalu. Prieš lašinant jį reikia sumaišyti su gliukozės tirpalu. Vaistą paruoš ir Jums sulašins Jūsų gydytojas arba slaugytojas. Jie vadovausis 7 skyriuje “Vaisto paruošimas” pateikta instrukcija.

### **Ką daryti sulašinus per daug CellCept?**

Jeigu manote, kad Jums buvo sulašinta per daug CellCept tirpalo, tuoj pat pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

### **Praleidus CellCept dozę**

Jeigu CellCept dozė nebuvo sulašinta laiku, ją reikia sulašinti kaip galima greičiau. Toliau gydymas turi būti tęsiamas įprastai.

### **Nustojus vartoti CellCept**

Nenustokite vartoti CellCept, nebent taip nurodė Jūsų gydytojas. Nustojus gydytis CellCept, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar slaugytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireiškusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

#### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičiaus ar infekcijų simptomai;

#### **Kova su infekcijomis**

CellCept susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami CellCept Jūs dažniau, nei įprastai, galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

#### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai CellCept, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

#### **Bendrasis nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautumas, sutrikęs miegas, skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

**Odos pažeidimai**, tokie kaip:

- spuogai, lūpų pūslelinė, juosiančioji pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, išbėrimas, niežėjimas.

**Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

**Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenų pabrinkimas ir skystis, burnos gleivinės opos;
- kasos, gaubtinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

**Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- depresijos jausmas, nuotaikos arba mąstymo pokyčiai.

**Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, kraujo krešuliai, pagreitėjęs širdies plakimas;
- venos, į kurią buvo lašintas vaistas, skausmas, paraudimas ir patinimas.

**Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kurie gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėtę) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;
- skystis plaučiuose arba krūtinės ąstoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.

**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjusi kūno masė, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti CellCept**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Miltelius koncentratui ir infuziniam tirpalui laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Koncentruotą ir praskiestą tirpalus laikykite 15 °C - 30 °C temperatūroje.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **CellCept sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis  
Kiekviename flakone yra 500 mg mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 80, citrinų rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio chloridas.

### **CellCept išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Balti ar balkšvi CellCept milteliai yra 20 ml tūrio I tipo skaidraus stiklo flakone, užkimštame pilku butilo kaučiuko kamščiu, apgaubtu aliuminio apsauginiu žiedu, ir su atplėšiamu plastiko užspaudžiamuoju dangteliu.
- Paruoštas tirpalas yra gelsvas.
- Tiekiamas pakuotėmis po 4 flakonus.

## **7. Vaisto paruošimas**

### **Vartojimo metodas ir būdas**

CellCept 500 mg milteliuose infuzinio tirpalo koncentratui preparate nėra antibakterinių konservantų, todėl tirpinti ir skiesti vaistinį preparatą privalu aseptinėmis sąlygomis.

CellCept 500 mg miltelius infuzinio tirpalo koncentratui reikia ištirpinti 14 ml 5 % infuzinio gliukozės tirpalo. Norint gauti galutinės 6 mg/ml koncentracijos tirpalą, koncentratą reikia atskiesti 5 % infuziniu gliukozės tirpalu. Tai reiškia, kad norint paruošti 1 g mikofenolato mofetilio dozę, reikia 2 flakonų turinį (maždaug 2 x 15 ml) toliau skiesti 140 ml 5 % infuzinio gliukozės tirpalo. Jeigu

infuzinis tirpalas ruošiamas anksčiau, o ne prieš pat vartojimą, infuziją reikia pradėti per 3 valandas po vaistinio preparato ištirpinimo ir praskiedimo.

Būkite atsargūs, kad paruošto vaisto tirpalo nepatektų į akis.

- Jei taip atsitiktų, akis praplaukite paprastu vandeniu.

Būkite atsargūs, kad paruošto vaisto tirpalo nepatektų ant odos.

- Jei taip atsitiktų, kruopščiai nuplaukite vandeniu ir muilu.

CellCept 500 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui turi būti vartojami a infuzija į veną (IV). Infuzijos srautas turi būti kontroliuojamas bent 2 valandas.

CellCept tirpalo į veną niekada negalima sušvirkšti greitai arba boliuso būdu.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą

### **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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### CellCept 1 g/5 ml milteliai geriamajai suspensijai mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept
3. Kaip vartoti CellCept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CellCept
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vaisto paruošimas

#### 1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas

CellCept sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

CellCept vartojate, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto, širdies ar kepenų.

CellCept turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept

##### ĮSPĖJIMAS

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### CellCept vartoti negalima:

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);

- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama vartoti CellCept, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami gydymą CellCept nedelsdami pasakykite savo gydytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujамų reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu jeigu sergate reta paveldima medžiagų apykaitos liga, vadinama fenilketonurija;
- Jeigu Jūs planuojate pastoti arba Jūs pastojote, vartojant CellCept, ar Jūsų partneris vartojo CellCept.
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą CellCept pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Saulės šviesos poveikis**

CellCept silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus.

Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai veiksmingu apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### **Kiti vaistai ir CellCept**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tokius kaip augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes CellCept gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti CellCept veikimą.

Prieš pradėdami vartoti CellCept būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestiramino (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC) profilaktikai ir gydymui),
- antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinos**

Jeigu vartojant CellCept Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### **CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais**

CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais jokio poveikio gydymui CellCept neturi.

### **Kontracepcija moterims, vartojančioms CellCept**

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti CellCept;
- visą gydymosi CellCept laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi CellCept.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nebefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (*Turner*) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

### **Kontracepcija vyrams, vartojantiems CellCept**

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partnerei moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą CellCept.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir kitus vaistus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dingo arba galvojate, kad dingo mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto CellCept vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

### **Nėštumas**

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę)) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

### **Žindymo laikotarpis**

CellCept nevartokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines CellCept medžiagas**

- CellCept sudėtyje yra aspartamo. Jeigu Jus kamuoja retas medžiagų apykaitos sutrikimas, vadinamas fenilketonurija, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite savo gydytojui.
- Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kokių nors cukraus rūšių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **CellCept sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti CellCept**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 3 paras po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė yra 10 ml suspensijos (2 g veikliosios medžiagos), kurią reikia išgerti per 2 kartus;
- 5 ml suspensijos išgerkite ryte ir 5 ml – vakare.

Vaikams (nuo 2 iki 18 metų amžiaus)

- Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo;
- Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą, kuris matuojamas kvadratiniais metrais ar „m<sup>2</sup>“), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą.

### **Persodinus širdį**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 5 paras po širdies persodinimo;
- Paros dozė yra 15 ml suspensijos (3 g veikliosios medžiagos), kurią reikia išgerti per 2 kartus;
- 7,5 ml suspensijos išgerkite ryte ir 7,5 ml – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

## Persodinus kepenis

Suaugusiesiems

- Pirmoji CellCept dozė paskiriama gerti praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus;
- Paros dozė yra 15 ml suspensijos (3 g veikliosios medžiagos), kurią reikia išgerti per 2 kartus;
- 7,5 ml suspensijos išgerkite ryte ir 7,5 ml – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

## Vaisto paruošimas

Šis vaistas tiekiamas miltelių pavidalu. Prieš vartojant jį reikia sumaišyti su išgrynintu vandeniu. Įprastai šį vaistą Jums paruoš Jūsų vaistininkas. Jeigu Jums reikės tai padaryti pačiam, žiūrėkite 7 skyrių “Vaisto paruošimas”.

## Vaisto vartojimas

Norėdami pamatuoti dozę, naudokite vaisto pakuotėje esantį skaičiuoklį ir buteliuko adapterį.

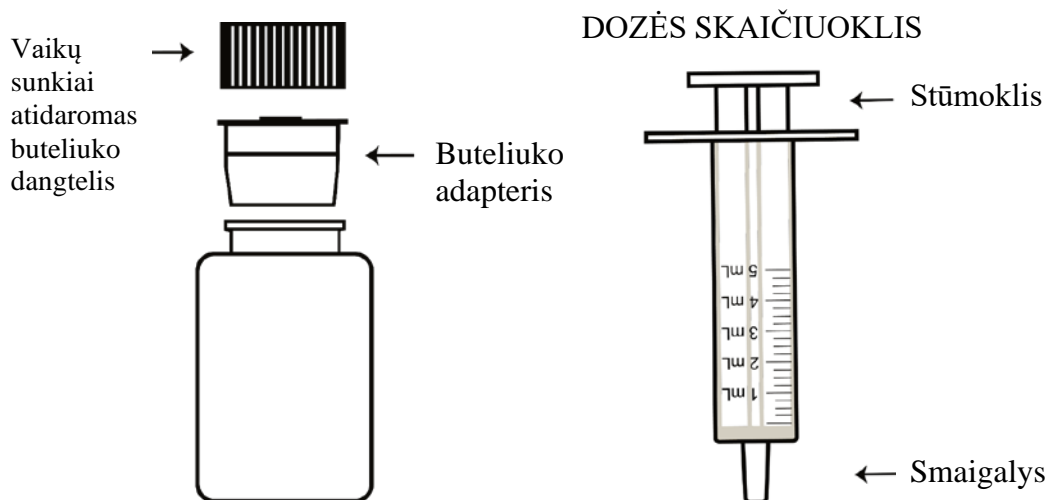
Stenkitės neįkvėpti sausų miltelių. Be to, stenkitės, kad jų nepatektų ant odos, į burną ar į nosį.

Elkitės atsargiai, kad paruoštos suspensijos nepatektų į akis.

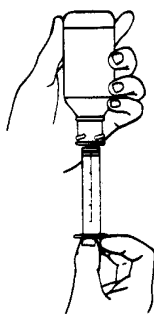
- Jeigu taip nutiktų, praplaukite akis paprastu švariu vandeniu.

Elkitės atsargiai, kad paruoštos suspensijos nepatektų ant odos.

- Jeigu taip nutiktų, nuo odos kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu.



1. Kiekvieną kartą prieš vartodami apie 5 sekundes uždarytą buteliuką stipriai purtykite.
2. Nuimkite vaikų sunkiai atidaromą buteliuko dangtelį.
3. Paimkite dozės skaičiuoklį ir nustumkite stūmoklį iki pat skaičiuoklio smaigalio.
4. Tvirtai įstatykite skaičiuoklio smaigalį į buteliuko adapterio angą.
5. Apverskite buteliuką su skaičiuokliu dugnu į viršų (kaip parodyta paveikslėlyje žemiau).



6. Palengva traukite stūmoklį.
  - Traukite, kol į skaičiuoklį pateks reikiamas vaisto kiekis.
7. Atverskite atgal buteliuką su skaičiuokliu į normalią padėtį
  - Laikydami už skaičiuoklio korpuso, iš buteliuko adapterio jį atsargiai ištraukite. Buteliuko adapteris turi likti buteliuke.
  - Apžiokite skaičiuoklio smaigalį ir suspensiją nurykite.
  - Prieš nurydami vaisto **nemaišykite** su jokiais skysčiais. Po kiekvieno vartojimo uždarykite buteliuką vaikų sunkiai atidaromu užspaudžiamuoju dangteliu.
8. Tuoj pat po vartojimo išardykite dalytuvą, praplaukite jį tekančiu iš čiaupo vandeniu. Leiskite jam išdžiūti ore, kad iki kito naudojimo jis būtų sausas.

Geriamųjų dozių skaičiuoklio **nevirinkite**. Valymui **nenaudokite** tirpikliu sudrėkintų servetėlių. Džiovinimui **nenaudokite** šluosčių ar servetėlių.

Jeigu abu dozės skaičiuokliai yra pamesti ar sugadinti, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją ir jie patars Jums, kaip toliau vartoti vaistus.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę CellCept dozę?**

Jei išgėrėte daugiau CellCept nei Jums buvo nurodyta, nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba vykite tiesiai į ligoninę. Be to, taip darykite, jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

#### **Pamiršus pavartoti CellCept**

Jei nurodytu laiku pamiršote išgerti vaisto, išgerkite jo tuoj pat, kai tik prisiminsite. Paskui vartokite vaistą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti CellCept**

Nenustokite vartoti CellCept, kol to nenudrėš Jūsų gydytojas. Jei gydymąsi CellCept nutrauksite, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireiškusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičių ar infekcijų simptomus;

Kai kurie šalutiniai poveikiai vaikams gali pasireikšti dažniau, nei suaugusiesiems. Tai viduriavimas, infekcinės ligos, sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.

### **Kova su infekcijomis**

CellCept susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami CellCept Jūs dažniau, nei įprastai, galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai CellCept, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

### **Bendrasis nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautimas, sutrikęs miegas, skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

#### **Odos pažeidimai**, tokie kaip:

- spuogai, lūpų pūslelinė, juosiančioji pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, išbėrimas, niežėjimas.

#### **Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

#### **Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenų pabrinkimas ir burnos gleivinės opos;
- kasos, gautinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

#### **Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- svaigulys, mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- nerimo ar depresijos jausmas, mąstymo arba nuotaikos pokyčiai.

#### **Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, pagreitinė širdies plakimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

#### **Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kurie gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėtę) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;
- skystis plaučiuose arba krūtinės ląstoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.



**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjusi kūno masė, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti CellCept**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra du mėnesiai. Praėjus šiai datai suspensijos nebevertokite.
- Miltelius geriamajai suspensijai laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Paruoštą suspensiją laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **CellCept sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis  
Kiekviename buteliuke yra 35 gramai mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos yra sorbitolis, koloidinis bevandenis silicio oksidas, natrio citratas, sojos pupelių lecitinas, vaisių skonį suteikianti medžiaga, ksantano derva, aspartamas\* (E951), metilo parahidrobenzoatas (E218), bevandenė citrinų rūgštis. Daugiau informacijos rasite 2 skyriuje “Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines CellCept medžiagas”.  
\*5 ml suspensijos yra 2,78 mg fenilalanino.

### **CellCept išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Kiekviename buteliuke 110 g geriamosios suspensijos miltelių yra 35 g mikofenolato mofetilio. Atskiesti su 94 ml gryno vandens. Paruoštos suspensijos tūris yra 175 ml; tai atitinka 160 - 165 ml suvartojamo tūrio. 5 ml atskiestos suspensijos yra 1 g mikofenolato mofetilio.
- Pakuotėje taip pat yra buteliuko adapteris ir 2 geriamosios suspensijos dalytuvai.

## **7. Vaisto paruošimas**

Įprastai vaistą Jums paruoš vaistininkas. Jeigu Jums reikės tai padaryti pačiam, vadovaukitės žemiau pateikta veiksmų seka.

Stenkitės neįkvėpti sausų miltelių. Be to, stenkitės, kad jų nepatektų ant odos, į burną ar į nosį.

Elkitės atsargiai, kad paruoštos suspensijos nepatektų į akis.

- Jeigu taip nutiktų, praplaukite akis paprastu švariu vandeniu.

Elkitės atsargiai, kad paruoštos suspensijos nepatektų ant odos.

- Jeigu taip nutiktų, nuo odos kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu.

1. Kelis kartus stukteliokite į uždaryto buteliuko dugną, kad milteliai taptų birūs.
2. Matavimo cilindru pamatuokite 94 ml išgryninto vandens.

3. Supilkite maždaug pusę pamatuoto išgryninto vandens į buteliuką.
  - Užkimštą buteliuką maždaug 1 minutę stipriai kratykite.
4. Supilkite likusį vandenį.
  - Užkimštą buteliuką dar maždaug 1 minutę stipriai kratykite.
5. Nuimkite vaikų neatidaromą buteliuko dangtelį ir į buteliuko kaklelį įstatykite adapterį.
6. Tvirtai uždenkite buteliuką vaikų neatidaromu užspaudžiamuoju dangteliu.
  - Tai užtikrins, kad adapteris yra tinkamai įstatytas į buteliuko kaklelį, o vaikų neatidaromas dangtelis – gerai užspaustas.
7. Ant buteliuko etiketės užrašykite paruoštos suspensijos tinkamumo laiką.
  - Paruošta suspensija tinka vartoti 2 mėnesius.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą

### **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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM/mm)

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **CellCept 500 mg plėvele dengtos tabletės** mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept
3. Kaip vartoti CellCept
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CellCept
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra CellCept ir kam jis vartojamas**

CellCept sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

CellCept vartojate, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto, širdies ar kepenų.

CellCept turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant CellCept**

##### **ĮSPĖJIMAS**

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### **CellCept vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);

- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama vartoti CellCept, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami gydymą CellCept nedelsdami pasakykite savo gydytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujama reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu Jūs planuojate pastoti arba vartodama CellCept pastojote ar Jūsų partneris vartojo.
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą CellCept pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Saulės šviesos poveikis**

CellCept silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus.

Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai veiksmingu apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### **Kiti vaistai ir CellCept**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tikius kaip augalinius preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes CellCept gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti CellCept veikimą.

Prieš pradėdami vartoti CellCept būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestimiramo (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC) profilaktikai ir gydymui),
- antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinos**

Jeigu vartojant CellCept Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

## CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais

CellCept vartojimas su maistu ir gėrimais jokio poveikio gydymui CellCept neturi.

## Kontracepcija moterims, vartojančioms CellCept

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti CellCept;
- visą gydymosi CellCept laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi CellCept.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. Geriau būtų naudoti dviejų viena kita papildančių formų kontracepcija, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (*Turner*) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

## Kontracepcija vyrams, vartojantiems CellCept

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partnerei moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą CellCept.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir kitus vaistus.

## Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dinga arba galvojate, kad dinga mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto CellCept vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

## Nėštumas

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę)) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

### **Žindymo laikotarpis**

CellCept nevirtokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

CellCept gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **CellCept sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti CellCept**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 3 paras po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė yra 4 tabletės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 2 tabletes išgerkite ryte ir 2 tabletes – vakare.

Vaikams (nuo 2 iki 18 metų amžiaus)

- Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo;
- Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą, kuris matuojamas kvadratiniais metrais ar „m<sup>2</sup>“), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą.

### **Persodinus širdį**

Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 5 paras po širdies persodinimo;
- Paros dozė yra 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 3 tabletes išgerkite ryte, 3 tabletes – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

### **Persodinus kepenis**

Suaugusiesiems

- Pirmoji CellCept dozė paskiriama gerti praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus;
- Paros dozė yra 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 3 tabletes išgerkite ryte, 3 tabletes – vakare.

Vaikams

- Kaip vartoti CellCept vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

### **Vaisto vartojimas**

- Nurykite nekramtytas tabletes, užsigerdami jas stikline vandens.
- Nelaužykite ir netraiškykite jų.

### **Ką daryti pavartojus per didelę CellCept dozę?**

Jei išgėrėte daugiau CellCept, nei Jums buvo nurodyta, nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba vykite tiesiai į ligoninę. Be to, taip darykite, jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti CellCept**

Jei nurodytu laiku pamiršote išgerti vaisto, išgerkite jo tuoj pat, kai tik prisiminsite. Paskui vartokite vaistą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti CellCept**

Nenustokite vartoti CellCept, kol to nenudėdys Jūsų gydytojas. Jei gydymąsi CellCept nutrauksite, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireiškusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičių ar infekcijos simptomus;

Kai kurie šalutiniai poveikiai vaikams gali pasireikšti dažniau, nei suaugusiesiems. Tai viduriavimas, infekcinės ligos, sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.

### **Kova su infekcijomis**

CellCept susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami CellCept Jūs dažniau, nei įprastai, galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai CellCept, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

### **Bendras nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautumas, sutrikęs miegas, skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

### **Odos pažeidimai, tokie kaip:**

- spuogai, lūpų pūslelinė, juosiančioji pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, išbėrimas, niežėjimas.



**Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

**Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenu pabrinkimas ir burnos gleivinės opos;
- kasos, gaubtinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

**Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- svaigulys, mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- nerimo ar depresijos jausmas, mąstymo arba nuotaikos pokyčiai.

**Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, pagreitetęs širdies plakimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

**Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kurie gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėtę) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;
- skystis plaučiuose arba krūtinės ąštoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.

**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjusi kūno masė, podagra, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti CellCept**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### CellCept sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis  
Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos yra:
- CellCept tablečių: mikrokristalinė celiuliozė, polividonas (K-90), kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.
- Tablečių plėvelės: hipromeliozė, hiprolozė, titano dioksidas (E171), polietilenglikolis 400, indigokarmino aliuminio dažalas (E132), raudonasis geležies oksidas (E172).

### CellCept išvaizda ir kiekis pakuotėje

- CellCept tabletės yra šviesiai violetinės spalvos ir kaplečių formos. Jų vienoje pusėje yra įspaudas „CellCept 500“, o kitoje – „Roche“.
- Tabletės tiekiamos dėžutėmis po 50 tablečių (po 10 tablečių lizdinėje plokštelėje) arba sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 150 (3 pakuotės po 50) tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą

### 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

### 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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO**  
**PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgęs į turimus literatūros duomenis apie mikofenolio rūgšties išsiskyrimą į motinos pieną, *PRAC* laikosi nuomonės, kad, mikofenolio rūgšties patekimas į motinos pieną yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.