

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Perorāla CellCept sākumdeva jālieto 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā).

CellCept kapsulas drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m².

Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m², CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā

750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m², CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediātriskā populācija < 2 gadiem

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

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Smagi aknu darbības traucējumi

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

Ārstēšana tremes epizodes laikā

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

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

4.3. Kontrindikācijas

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

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

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresantus, tai skaitā CellCept, ir palielināts oportūnistisko (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju) infekciju, letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss, (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla leukoencefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imunosupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferencāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem.

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

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

Asinis un imūnā sistēma

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

Ziņots par izolētas sarkano asins šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISSA, nav

zināms. ISSA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbība

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

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

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

Papildu piesardzība

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

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

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

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

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

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

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprimis/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

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

Izavukonazols

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

Telmisartāns

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

Ganciklovīrs

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

Rifampicīns

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

Sevelamers

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

Takrolims

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

Dzīvas vakcīnas

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

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

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

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila blakusparādībām zīdāinim, CellCept lietošana nav ieteicama sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoidiem.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zāļu farmakodinamiskās īpašības un blakusparādības liecina, ka šāda ietekme ir maz ticama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotas šādas blakusparādības

Svarīgākās ar CellCept un ciklosporīna un kortikosteroīdu kombinācijas lietošanu saistītās blakusparādības ir caureja, leukopēnija, sepse, vemšana, kā arī biežāk sastopamas atsevišķu veidu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Limfoproliferatīva slimība vai limfoma radās 0,6% pacientu, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu. Nemelanomas ādas karcinomas radās 3,6% pacientu; cita vieda ļaundabīgi jaunveidojumi radās 1,1% pacientu. Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Oportūnistiskās infekcijas

Visiem pacientiem ar transplantētiem orgāniem ir palielināts oportūnistisko infekciju risks, kas palielinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%.

Pediātriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

Gados vecāki pacienti

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

Citas blakusparādības

Tabulā norādītas iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas kontrolētos klīniskos pētījumos $\geq 1/10$ un $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ ar CellCept ārstēto pacientu pēc nieru (2 g dati), sirds un aknu transplantācijas.

Iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas ar CellCept ārstētiem pacientiem nieru, sirds un aknu klīniskos pētījumos, lietojot to kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/100$; $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Sepse, kuņģa-zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>
	Bieži	Pneimonija, gripa, respiratoras infekcijas, elpceļu kandidoze, kuņģa-zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija
	Bieži	Pancitopēnija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperholesterīnēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, podagra, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Uzbudinājums, apjukums, depresija, nemiers, patoloģiska domāšana, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Krampji, hipertoniya, trīce, miegainība, miastēnijas sindroms, reibonis, galvas sāpes, parestēzija, dispepsija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hipotensija, hipertensija, vazodilatācija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži	-
	Bieži	Pleirāls izvīdums, dispnoja, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša.
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, peritonīts, ileuss, kolīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, ezofagīts, stomatīts, aizcietējumi, dispepsija, meteorisms, atraugas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hepatīts, dzelte, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas hipertrofija, izsitumi, akne, alopecija

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tūska, drudzis, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, hiperurikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, svara samazināšanās

Piezīme: III fāzes pētījumos par attiecīgi nieru, sirds un aknu transplantātu tremes profilaksi tika ārstēti 501 (2 g CellCept dienā), 289 (3 g CellCept dienā) un 277 (2 g i/v / 3 g CellCept iekšķīgi dienā) pacienti.

Pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā novērotās CellCept blakusparādības ir līdzīgas tām, kādas novērotas kontrolētos pētījumos par nieru, sirds un aknu pārstādīšanu. Tālāk minētas blakusparādības, kas pēcreģistrācijas periodā novērotas papildus un ja zināms, sastopamības biežums norādīts iekavās.

Kuņģa un zarnu trakts

Smaganu hiperplāzija ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), kolīts, arī citomegalovīrusa kolīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), pankreatīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un zarnu bārktīņu atrofija.

Infekcijas

Būtiska, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciozs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā CellCept.

Novērota agranulocitoze ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) un neitropēnija, tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri uzraudzīt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir atsevišķi ziņojumi par aplastiskas anēmijas un kaulu smadzeņu nomākuma gadījumiem, daži no kuriem bija letāli pacientiem, kuri lietojuši CellCept.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzimtas slimības

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (sastopamības biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar

i/v lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA C_{max} uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

Izkliede

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

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

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

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

Tuvākā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pēc nieres, sirds un aknu transplantācijas vidējais MPA AUC bija par apmēram 30% un C_{max} – par apmēram 40% mazāka nekā vēlinā pēctransplantācijas periodā (3 – 6 mēnešus pēc transplantācijas).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC (0 – 12 h) bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC (0 – 12 h) līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres

darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nieri, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nieri, kas saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi.

Gados vecāki pacienti

CellCept farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) nav formāli novērtētas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg/dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2 – 3 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieres transplantācijas un 1,3-2 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm, perorālas devas 4,5 mg/kg/dienā lietošana pirmajā paaudzē izraisīja augļa kropļības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) gadījumos, kad mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai vairošanās raksturlielumiem.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kropļības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CellCept kapsulas
preželatinizēta kukurūzas ciete,
kroskarmelozes nātrijs sāls,
polividons (K-90),
magnija stearāts.

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsulas)
EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

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

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā .

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pirms ievadīšanas pacientam jāšķīdina un pēc tam jāatšķaida ar 5% glikozes šķīdumu intravenozai infūzijai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

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

Devas

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

Nieru transplantācijas gadījumā

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

Aknu transplantācijas gadījumā

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

Lietošana īpašās pacientu grupās

Pediātriskā populācija

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

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Smagi aknu darbības traucējumi

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

Ārstēšana tremes epizodes laikā

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

Lietošanas veids

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

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

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

4.3. Kontrindikācijas

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir alerģija pret polisorbātu 80.
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

- CellCept lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

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

Infekcijas

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

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

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

Asinis un imūnā sistēma

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

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

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbība

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

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

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

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

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

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

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

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

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

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

Izavukonazols

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

Telmisartāns

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

Ganciklovīrs

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

Rifampicīns

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

Sevelamers

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

Takrolims

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

Dzīvas vakcīnas

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

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

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

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila blakusparādībām zīdāinim, CellCept lietošana nav ieteicama sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zāļu farmakodinamiskās īpašības un blakusparādības liecina, ka šāda ietekme ir maz ticama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotas šādas blakusparādības

Svarīgākās ar CellCept un ciklosporīna un kortikosteroīdu kombinācijas lietošanu saistītās blakusparādības ir caureja, leikopēnija, sepse, vemšana, kā arī biežāk sastopamas atsevišķu veidu infekcijas (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pierādīts, ka ar CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanu saistīto blakusparādību raksturs ir līdzīgs tam, kāds novērots pēc preparāta perorālas lietošanas.

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4 apakšpunktu). Limfoproliferatīva slimība vai limfoma radās 0,6% pacientu, kas lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu. Nemelanomas ādas karcinomas radās 3,6% pacientu; cita vieda ļaundabīgi jaunveidojumi radās 1,1% pacientu. Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Oportūnistiskās infekcijas

Visiem pacientiem ar transplantētiem orgāniem ir palielināts oportūnistisko infekciju risks, kas palielinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%.

Gados vecāki pacienti

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

Citas blakusparādības

Tālāk minētie dati attiecas uz iekšķīgi lietota CellCept drošību pacientiem ar transplantētu nieri. Dati pacientiem ar transplantētām aknām iegūti, ievadot CellCept *i/v* līdz 14 dienām ilgi un pēc tam lietojot to iekšķīgi. Tabulā norādītas iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas $\geq 1/10$ un $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$ ar CellCept ārstēto pacientu kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati) vai aknām.

Iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas ar CellCept ārstētiem pacientiem nieru un aknu klīniskos pētījumos, lietojot to kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroidiem

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/100$; $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Sēpse, kuņģa-zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>
	Bieži	Pneimonija, gripa, respiratoras infekcijas, elpceļu kandidoze, kuņģa-zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija
	Bieži	Pancitopēnija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperholesterīnēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Depresija, patoloģiska domāšana, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Krampji, hipertonijs, trīce, miegainība, galvas sāpes, parestēzija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hipotensija, hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Ļoti bieži	-
	Bieži	Pleirāls izvīdums, dispnoja, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša.
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, peritonīts, ileuss, kolīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, ezofagīts, stomatīts, aizcietējumi, dispepsija, meteorisms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Izsitumi, akne, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Artralģija

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tūska, drudzis, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, svāra samazināšanās

Piezīme: III fāzes pētījumos par attiecīgi nieru, sirds un aknu transplantātu tremes profilaksi tika ārstēti 501 (2 g CellCept dienā) un 277 (2 g i/v / 3 g CellCept iekšķīgi dienā) pacienti.

Blakusparādības, kas raksturīgas perifēras venozas infūzijas gadījumā ir flebīts un tromboze, tās novērotas 4% pacientu, kas ārstēti ar CellCept 500 mg pulveri koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā novērotās CellCept blakusparādības ir līdzīgas tām, kādas novērotas kontrolētos pētījumos par nieru, sirds un aknu pārstādīšanu. Tālāk minētas blakusparādības, kas pēc reģistrācijas periodā novērotas papildus un ja zināms, sastopamības biežums norādīts iekavās.

Kuņģa un zarnu trakts

Smaganu hiperplāzija ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), kolīts, arī citomegalovīrusa kolīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), pankreatīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un zarnu bārktīņu atrofija.

Infekcijas

Būtiska, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciozs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā CellCept.

Novērota agranulocitoze ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) un neitropēnija, tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri uzraudzīt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir atsevišķi ziņojumi par aplastiskas anēmijas un kaulu smadzeņu nomākuma gadījumiem, daži no kuriem bija letāli pacientiem, kuri lietojuši CellCept.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzimtas slimības

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (sastopamības biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izklīde

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

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

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

Tuvākā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pēc nieres, sirds un aknu transplantācijas vidējais MPA AUC bija par apmēram 30% un C_{max} – par apmēram 40% mazāka nekā vēlinā pēctransplantācijas periodā (3 – 6 mēnešus pēc transplantācijas).

Ekvivalence ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Aizkavēta transplantētās nieres darbība

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti

CellCept farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) nav formāli novērtētas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ekspērimētos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēnēzes pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā.

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

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg/dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2 – 3 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm, perorālas devas 4,5 mg/kg/dienā lietošana pirmajā paaudzē izraisīja augļa kropļības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) gadījumos, kad mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai vairošanās raksturlielumiem.

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

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par

klinisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa un zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīniskas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskās drošības datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai

Polisorbāts 80,
Citronskābe,
Sālsskābe,
Nātrijs hlorīds.

6.2. Nesaderība

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

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai: 3 gadi.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Infūziju šķīduma pagatavošana (6 mg/ml)

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

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

1. posms

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

2. posms

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

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

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

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā

Iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g/10ml perorālas suspensijas dienā). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediātriskā populācija < 2 gadiem

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

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediatriskā populācija
Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

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

Pediatriskā populācija
Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

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

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

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

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

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana.

Piezīme:

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

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

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

Infekcijas

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

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

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

Asinis un imūnā sistēma

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

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

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbība

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

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

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

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

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

Papildu piesardzība

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

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

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

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

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

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

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojo vienlaicīgi zāles, kas nomāc MPA glikuronizāciju, var palielināties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar CellCept, ieteicams ievērot piesardzību.

Izavukonazols

Lietojo vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA AUC_{0-∞} palielināšanos par 35%.

Telmisartāns

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

Ganciklovīrs

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

Rifampicīns

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

Sevelamers

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

Takrolims

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

Dzīvas vakcīnas

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;

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

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

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila blakusparādībām zīdāinim, CellCept lietošana nav ieteicama sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zāļu farmakodinamiskās īpašības un blakusparādības liecina, ka šāda ietekme ir maz ticama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotas šādas blakusparādības

Svarīgākās ar CellCept un ciklosporīna un kortikosteroīdu kombinācijas lietošanu saistītās blakusparādības ir caureja, leikopēnija, sepse, vemšana, kā arī biežāk sastopamas atsevišķu veidu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Limfoproliferatīva slimība vai limfoma radās 0,6% pacientu, kas lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu. Nemelanomas ādas karcinomas radās 3,6% pacientu; cita vieda ļaundabīgi jaunveidojumi radās 1,1% pacientu. Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Oportūnistiskās infekcijas

Visiem pacientiem ar transplantētiem orgāniem ir palielināts oportūnistisko infekciju risks, kas palielinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos

pacienti ar tranplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%.

Pediātriskā populācija Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

Gados vecāki pacienti

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

Citas blakusparādības

Tabulā norādītas iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas kontrolētos klīniskos pētījumos ≥ 1/10 un ≥ 1/100 līdz < 1/10 ar CellCept ārstēto pacientu pēc nieru (2 g dati), sirds un aknu transplantācijas.

Iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas ar CellCept ārstētiem pacientiem nieru, sirds un aknu klīniskos pētījumos, lietojot to kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu biežuma iedalījumu: ļoti bieži (≥ 10%); bieži (≥ 1/100, < 1/10); retāk (≥ 1/100; < 1/100); reti (≥ 1/10 000; < 1/1000), ļoti reti (< 1/10000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Sepse, kuņģa-zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>
	Bieži	Pneimonija, gripa, respiratoras infekcijas, elpceļu kandidoze, kuņģa-zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	-
	Bieži	Adas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija
	Bieži	Pancitopēnija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperholesterīnēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, podagra, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Uzbudinājums, apjukums, depresija, nemiers, patoloģiska domāšana, bezmiegs

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Krampji, hipertonijs, trīce, miegainība, miastēnijas sindroms, reibonis, galvas sāpes, parestēzija, dispepsija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hipotensija, hipertensija, vazodilatācija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži	-
	Bieži	Pleirāls izvīdums, dispnoja, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša.
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, peritonīts, ileuss, kolīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, ezofagīts, stomatīts, aizcietējumi, dispepsija, meteorisms, atraugas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hepatīts, dzelte, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas hipertrofija, izsitumi, akne, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tūska, drudzis, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, hiperurikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, svara samazināšanās

Piezīme: III fāzes pētījumos par attiecīgi nieru, sirds un aknu transplantātu tremes profilaksi tika ārstēti 501 (2 g CellCept dienā), 289 (3 g CellCept dienā) un 277 (2 g i/v / 3 g CellCept iekšķīgi dienā) pacienti.

Pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā novērotās CellCept blakusparādības ir līdzīgas tām, kādas novērotas kontrolētos pētījumos par nieru, sirds un aknu pārstādīšanu. Tālāk minētas blakusparādības, kas pēcreģistrācijas periodā novērotas papildus un ja zināms, sastopamības biežums norādīts iekavās.

Kuņģa un zarnu trakts

Smaganu hiperplāzija ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), kolīts, arī citomegalovīrusa kolīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), pankreatīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un zarnu bārkstiņu atrofija.

Infekcijas

Būtiska, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciozs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā CellCept.

Novērota agranulocitoze ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) un neitropēnija, tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri uzraudzīt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir atsevišķi ziņojumi par aplastiskas anēmijas un kaulu smadzeņu nomākuma gadījumiem, daži no kuriem bija letāli pacientiem, kuri lietojuši CellCept.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzimtas slimības

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (sastopamības biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Izklīde

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

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

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

Tuvākā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pēc nierēs, sirds un aknu transplantācijas vidējais MPA AUC bija par apmēram 30% un C_{max} – par apmēram 40% mazāka nekā vēlīnā pēctransplantācijas periodā (3 – 6 mēnešus pēc transplantācijas).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta transplantētās nierēs darbība

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nierī, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nierī, kas saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi.

Gados vecāki pacienti

CellCept farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) nav formāli novērtētas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg/dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2 – 3 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un 1,3-2 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm, perorālas devas 4,5 mg/kg/ dienā lietošana pirmajā paaudzē izraisīja augļa kropļības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) gadījumos, kad mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai vairošanās raksturlielumiem.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
sorbīts,
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,
nātrija citrāts,
sojas pupiņu lecītīns,
augļu smaržvielu maisījums,

ksantāna sveķi,
aspartāms* (E951),
metilparahidroksibenzoāts (E218);
bezūdens citronskābe.

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

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

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

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

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

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotas tabletes.

CellCept tabletes: kapletes formas tabletes violetā krāsā, ar “CellCept 500” iegravētu tabletes vienā pusē un “ROCHE” vārdu tabletes otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Perorāla CellCept sākumdeva jālieto 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). CellCept tabletes drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m², devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediātriskā populācija < 2 gadiem

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

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediatriskā populācija
Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

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

Pediatriskā populācija
Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Smagi aknu darbības traucējumi

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

Ārstēšana tremes epizodes laikā

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

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

4.3. Kontrindikācijas

- CellCept nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- CellCept nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

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

Infekcijas

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

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

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

Asinis un imūnā sistēma

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

Ziņots par izolētas sarkano asins šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISSA, nav

zināms. ISSA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar CellCept. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, CellCept lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbības

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

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

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

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

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

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

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar ciklosporīnu, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram

30%. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar CellCept un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50% mazāka nekā pacientiem, kas lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas CellCept devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprimis/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

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

Izavukonazols

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

Telmisartāns

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

Ganciklovīrs

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

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

Rifampicīns

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

Sevelamers

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

Takrolims

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

Dzīvas vakcīnas

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

Pirms uzsākt CellCept terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8–10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir

no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl viens tests jāveic 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm.

Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

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

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

Barošana ar krūti

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila blakusparādībām zīdāinim, CellCept lietošana nav ieteicama sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zāļu farmakodinamiskās īpašības un blakusparādības liecina, ka šāda ietekme ir maz ticama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos novērotas šādas blakusparādības

Svarīgākās ar CellCept un ciklosporīna un kortikosteroīdu kombinācijas lietošanu saistītās blakusparādības ir caureja, leukopēnija, sepse, vemšana, kā arī biežāk sastopamas atsevišķu veidu infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisku preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Limfoproliferatīva slimība vai limfoma radās 0,6% pacientu, kas lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu. Nemelanomas ādas karcinomas radās 3,6% pacientu; cita vieda ļaundabīgi jaunveidojumi radās 1,1% pacientu. Trīs gadu dati par drošību pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Oportūnistiskas infekcijas

Visiem pacientiem ar transplantētiem orgāniem ir palielināts oportūnistisku infekciju risks, kas palielinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti, kuri lietoja CellCept (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri (2 g dati), sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un *Herpes simplex* infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%.

Pediātriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītās blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

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

Citas blakusparādības

Tabulā norādītas iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītās blakusparādības, kas novērotas kontrolētos klīniskos pētījumos ≥ 1/10 un ≥ 1/100 līdz < 1/10 ar CellCept ārstēto pacientu pēc nieru (2 g dati), sirds un aknu transplantācijas.

Iespējami vai varbūtēji ar CellCept lietošanu saistītas blakusparādības, kas novērotas ar CellCept ārstētiem pacientiem nieru, sirds un aknu klīniskos pētījumos, lietojot to kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 10\%$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/100$; $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Sēpse, kuņģa-zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>
	Bieži	Pneimonija, gripa, respiratoras infekcijas, elpceļu kandidoze, kuņģa-zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija
	Bieži	Pancitopēnija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperholesterīnēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, podagra, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Uzbudinājums, apjukums, depresija, nemiers, patoloģiska domāšana, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Krampji, hipertonijs, trīce, miegainība, miastēnijas sindroms, reibonis, galvas sāpes, parestēzija, dispepsija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hipotensija, hipertensija, vazodilatācija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži	-
	Bieži	Pleirāls izvīdums, dispnoja, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša.
	Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, peritonīts, ileuss, kolīts, kuņģa čūla, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, ezofagīts, stomatīts, aizcietējumi, dispepsija, meteorisms, atraugas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hepatīts, dzelte, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas hipertrofija, izsitumi, akne, alopecija

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tūska, drudzis, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, hiperurikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, svāra samazināšanās

Piezīme: III fāzes pētījumos par attiecīgi nieru, sirds un aknu transplantātu tremes profilaksi tika ārstēti 501 (2 g CellCept dienā), 289 (3 g CellCept dienā) un 277 (2 g i/v / 3 g CellCept iekšķīgi dienā) pacienti.

Pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

Pēcreģistrācijas periodā novērotās CellCept blakusparādības ir līdzīgas tām, kādas novērotas kontrolētos pētījumos par nieru, sirds un aknu pārstādīšanu. Tālāk minētas blakusparādības, kas pēc reģistrācijas periodā novērotas papildus un ja zināms, sastopamības biežums norādīts iekavās.

Kuņģa un zarnu trakts

Smaganu hiperplāzija ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), kolīts, arī citomegalovīrusa kolīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), pankreatīts ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un zarnu bārkstiņu atrofija.

Infekcijas

Būtiska, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciozs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā CellCept.

Novērota agranulocitoze ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) un neitropēnija, tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri uzraudzīt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir atsevišķi ziņojumi par aplastiskas anēmijas un kaulu smadzeņu nomākuma gadījumiem, daži no kuriem bija letāli pacientiem, kuri lietojuši CellCept.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzīmtas slimības

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

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

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem CellCept kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju (sastopamības biežums nav zināms).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar

i/v lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA C_{max} uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

Izkliede

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

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

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

Tuvākā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pēc nieres, sirds un aknu transplantācijas vidējais MPA AUC bija par apmēram 30% un C_{max} – par apmēram 40% mazāka nekā vēlinā pēctransplantācijas periodā (3 – 6 mēnešus pēc transplantācijas).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hronisku nieru darbības traucējumu (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru bojājumu. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3 – 6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru bojājumu nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hronisku nieru bojājumu pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta transplantētās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC (0 – 12 h) bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC (0 – 12 h) līmenis plazmā bija 2 – 3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres

darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar transplantētu nieri, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar transplantētu nieri, kas saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi.

Gados vecāki pacienti

CellCept farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) nav formāli novērtētas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg/dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2 – 3 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieres transplantācijas un 1,3-2 reizes lielāka nekā lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm, perorālas devas 4,5 mg/kg/dienā lietošana pirmajā paaudzē izraisīja augļa kropļības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) gadījumos, kad mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai vairošanās raksturlielumiem.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kropļības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/

dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CellCept tabletes

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

Tabletes apvalks

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

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt blisteri ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes: 1 kartona kastīte satur 50 tabletes (blisterī pa 10 tabletēm)
1 kartona kastīte satur 150 tabletes (blisterī pa 10 tabletēm)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/002 CellCept (50 tabletes)
EU/1/96/005/004 CellCept (150 tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

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

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

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

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

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

- CellCept 250 mg kapsulas
- CellCept 500 mg apvalkotās tabletes

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

- Riska mazināšanas papildpasākumi

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

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

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

- izglītojošs materiāls ārstiem;
- pacientu informācijas paka.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā izglītojošā materiālā jāiekļauj:

- zāļu aprakstu;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.

Pacientu informācijas pakā jāiekļauj:

- lietošanas instrukciju;
- norādījumi pacientiem.

Izglītojošie materiāli jāievieš četru mēnešu laikā pēc šīs procedūras beigām, un tiem ir jāsaturs šādi galvenie elementi:

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

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

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

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

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMACIJA, KAS JANORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg kapsulas
Mycophenolate mofetil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I)

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELĀS DAUDZUMS

100 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABAŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABAŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASAKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/001

13. SERIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celcept 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA, KAS JANORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg kapsulas
Mycophenolate mofetil

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

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

300 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABAŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABAŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASAKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/003

13. SERIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celcept 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLAKSNĪTES

FOLIJAS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg kapsulas
Mycophenolate mofetil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMACIJA, KAS JANORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
Mycophenolate mofetil

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

Katrs flakons satur 500 mg mikofenolāta mofetila hidrohlorīda sāls veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

4 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izvairieties no infūzijas šķīduma saskares ar ādu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASAKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/005

13. SERIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

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

FLAKONA ETIĶETE

1. ZAĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
Mycophenolate mofetil

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai intravenozām infūzijām
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

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

5 ml suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai pēc izšķīdināšanas

Pirms lietošanas pudeli kārtīgi sakratīt

Pirms izsniegšanas pacientam suspensiju ieteicams pagatavot farmaceitam

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C
Pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 2 mēneši

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPASNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

cellept

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA, KAS JANORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZAĻU NOSAUKUMS

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

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

5 ml suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila pēc izšķīdināšanas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur E951 un E218.

4. ZAĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

110 g pulvera perorālas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZAĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neieelpojiet pulveri

Izvairieties no saskares ar ādu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C
Uzglabāšanas laiks pēc pagatavošanas: 2 mēneši
Izlietot līdz

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMACIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes
Mycophenolate mofetil

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

Katrā tabletē ir 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS

50 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIESAMS

CellCept apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi
Nesaspiediet tabletes

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C
Uzglabāt blisteri ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASAKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/002

13. RAZOŠANAS SERIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celcept 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA, KAS JANORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes
Mycophenolate mofetil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I)

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELĀS DAUDZUMS

150 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMA UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CellCept apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi
Nesaspiediet tabletes

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C
Uzglabāt blisteri ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASAKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

11. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/005/004

13. SERIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celcept 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLAKSNĪTES

FOLIJAS BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 500 mg tabletes
Mycophenolate mofetil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CellCept 250 mg kapsulas

mycophenolate mofetil

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto

Jums izrakstīto zāļu pilns nosaukums ir CellCept 250 mg kapsulas.

- Šajā lietošanas instrukcijā tiek lietots saīsinātais nosaukums CellCept.

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un
- kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CellCept lietošanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība CellCept lietošanas laikā.

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

Saules staru iedarbība

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

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

Citas zāles un CellCept

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

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

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

Vakcīnas

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

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

CellCept kopā ar uzturu un dzērienu

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept

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

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

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

Ja esat sieviete un jebkas no zemāk norādītā attiecas uz Jums, Jums nav iespējama grūtniecība:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreizi, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvas kontracepcijas metodes lietošanas.

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

Grūtniecība

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

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt

Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz iespējams, ka CellCept ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot CellCept

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

Cik daudz CellCept lietot

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

Nieru transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa svaru (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai "m²"). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni

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

Aknu transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni

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

Zāļu lietošana

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens.

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

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

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

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

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

Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot CellCept

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

Ja pārtraucat lietot CellCept

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Bieži sastopami traucējumi

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

- asins šūnu skaits;
- citu vielu, piemēram, cukura, tauku vai holesterīna, līmeņa izmaiņas asinīs.

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

Infekciju apkarošana

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējās blakusparādības

Jums var būt vispārējas blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos, sāpīga urinēšana), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- nieru darbības traucējumi vai pēkšņa nepieciešamība urinēt.

Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram,

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzeris, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp asiņošana, aknu darbības traucējumi;
- aizcietējums, slikta dūša, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas traucējumi, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, patoloģiska sirds darbība un asinsvadu paplašināšanās.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citi traucējumi, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt CellCept

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes (Derīgs līdz).
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CellCept satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
- Citas sastāvdaļas ir:
- CellCept kapsula: preželatinizēta kukurūzas ciete, kroskarmelozes nātrijs sāls, polividons (K-90), magnija stearāts.
- kapsulas apvalks: želatīns, indigokarmīns (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds, šellaks.

CellCept ārējais izskats un iepakojums

- CellCept kapsulas ir garenas kapsulas, kuru viens gals ir zilā un otrs brūnā krāsā. Uz kapsulas vāciņa ar melniem burtiem ir uzdrukāts uzraksts “CellCept 250” un “Roche” uz kapsulas korpusa.
- CellCept ir pieejams iepakojumā pa 100 vai 300 kapsulām (abos gadījumos blisterī pa 10 kapsulām).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražošanas apliecības īpašnieks:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N. V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai mycophenolate mofetil

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto

Jums izrakstīto zāļu pilns nosaukums ir CellCept 500 mg pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

- Šajā lietošanas instrukcijā tiek lietots saīsinātais nosaukums CellCept.

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un
- kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi, polisorbātu 80 vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;

- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CellCept lietošanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai Jums iestājas grūtniecība CellCept lietošanas laikā.

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

Saules staru iedarbība

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

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

Citas zāles un CellCept

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes, tai skaitā augu preparātus. CellCept lietošana var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt CellCept iedarbību.

Pirms CellCept lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

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

Vakcīnas

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

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

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept

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

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

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

Ja esat sievietē un jebkas no zemāk norādītā attiecas uz Jums, Jums nav iespējama grūtniecība:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz iespējams, ka CellCept ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot CellCept

CellCept parasti ievada vēnā lēnas pilienu infūzijas veidā, to dara ārsts vai medmāsa slimnīcā.

Cik daudz CellCept lietot

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

Nieru transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 24 stundu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 2 g zāļu, lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 1 g no rīta un 1 g vakarā.

Aknu transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek ievadīta pēc iespējas ātrāk pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Zāles tiks ievadītas vismaz 4 dienas.
- Zāļu dienas deva ir 2 g, lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- 1 g deva tiks ievadīta no rīta un 1 g vakarā.
- Kad Jūs varēsiet zāles norīt, tās tiks lietotas iekšķīgi.

Zāļu sagatavošana

CellCept ir pulvera veida zāles, kas pirms lietošanas jā sajauc ar glikozi. Jūsu ārsts vai medmāsa sagatavos zāles un tās Jums ievadīs. Sagatavošana tiks veikta atbilstoši norādījumiem, kas sniegti 7. apakšpunktā. “Zāļu sagatavošana”.

Ja CellCept Jums ir ievadīts vairāk nekā noteikts

Ja Jums šķiet, ka CellCept Jums ir ievadīts vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot CellCept

Ja esat aizmirsis lietot zāles, tās tiks ievadītas, tiklīdz tas būs iespējams. Pēc tam ārstēšana tiks turpināta kā parasti.

Ja pārtraucat lietot CellCept

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Bieži sastopami traucējumi

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

- asinsķermenīšu skaits;
- citu vielu, piemēram, cukura, tauku vai holesterīna, koncentrācijas līmeņa izmaiņas asinīs.

Infekciju apkarošana

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējās blakusparādības

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos, sāpīga urinēšana), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- nieru darbības traucējumi vai pēkšņa nepieciešamība urinēt.

Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram,

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana, aknu darbības traucējumi;
- aizcietējums, slikta dūša, greimošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas traucējumi, piemēram:

- reibonis vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas un krampji;
- depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, asins sabiezējumi, patoloģiska sirdsdarbība;
- asinsvadu sāpes, apsārtums un pietūkums infūzijas vietā.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citas traucējumi, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt CellCept

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai flakona (pēc „Derīgs līdz/EXP”).
- Pulveris koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Pagatavotais un atšķaidītais šķīdums: uzglabāt temperatūrā no 15 °C līdz 30 °C.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CellCept satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
- Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 80, citronskābe, sālsskābe, nātrija hlorīds.

CellCept ārējais izskats un iepakojums

- CellCept ir pieejams 20 ml (1. klases) caurspīdīga stikla flakonā ar pelēku butilgumijas aizbāzni ar alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas vāciņu.
- Tas ir pieejams iepakojumā pa 4 flakoniem.

7. Zāļu sagatavošana

Lietošanas veids

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

Katra CellCept 500 mg pulvera koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakona saturs jāšķīdina ar 14 ml 5% glikozes šķīduma intravenozai infūzijai. Pēc tam atšķaida ar 5% glikozes šķīdumu intravenozai infūzijai, līdz tiek iegūta galīgā koncentrācija 6 mg/ml. Tas nozīmē, ka mikofenolāta mofetila 1 g devas sagatavošanai abu izšķīdināto flakonu (aptuveni 2 x 15 ml) saturs tālāk jāatšķaida ar 140 ml 5% glikozes šķīduma intravenozai infūzijai. Ja infūzijas šķīdums netiek sagatavots tieši pirms ievadīšanas, šķīduma infūzija jāsamāc 3 stundu laikā pēc zāļu šķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Uzmanieties, lai sagatavotās zāles nenokļūst acīs.

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

Uzmanieties, lai sagatavotās zāles nenonāktu saskarē ar ādu.

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

CellCept 500 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā. Infūzijas ātrums jākontrolē, lai ievadīšanas ilgums būtu 2 stundas.

CellCept i.v. ievadāmo šķīdumu nekad nedrīkst ievadīt ātras vai bolus intravenozas injekcijas veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto

Jums izrakstīto zāļu pilns nosaukums ir CellCept 1 g/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

- Šajā lietošanas instrukcijā tiek lietots saīsinātais nosaukums CellCept.

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu transplantētā orgāna atgrūšanu, tie ir:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm;

- ciklosporīnu un
- kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CellCept lietošanas Jums nekavējoties jāinformē ārsts šādos gadījumos:

- ja Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, piemēram, kuņģa čūla;
- ja Jums ir reti sastopama, iedzimta vielmaiņas slimība, ko sauc par fenilketonūriju;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība CellCept lietošanas laikā.

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

Saules staru iedarbība

CellCept vājina organisma aizsargspējas, līdz ar to palielinās ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to:

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

Citas zāles un CellCept

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

Pirms CellCept lietošanas īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

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

Vakcīnas

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

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

CellCept kopā ar uzturu un dzērienu

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept

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

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

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

Ja esat sieviete un jebkas no zemāk norādītā attiecas uz Jums, Jums nav iespējama grūtniecība:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreizi, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvas kontracepcijas metodes lietošanas.

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

Grūtniecība

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

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt

Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

CellCept nedrīkst lietot periodā kamēr baro bērnu ar krūti. Tas ir tādēļ, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir maz iespēju, ka CellCept ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

CellCept satur palīgvielas sastāvdaļām

- CellCept satur aspartāmu. Ja Jums ir reti sastopama, iedzimta vielmaiņas slimība, ko sauc par fenilketonūriju, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- CellCept satur sorbītu (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība vai Jūsu organisms nespēj kādu no tiem pārstrādāt, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot CellCept

Vienmēr lietojiet CellCept tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Ja Jūs neesat drošs, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz CellCept lietot

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

Nieru transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 10 ml suspensijas (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 5 ml suspensijas no rīta un 5 ml – vakarā.

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā bērna augumu un svaru (ķermeņa virsmas laukums, mērot kvadrātmetros vai "m²"). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 15 ml suspensijas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 7,5 ml suspensijas no rīta un 7,5 ml – vakarā.

Bērni

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

Aknu transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā CellCept deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsit spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 15 ml suspensijas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 7,5 ml suspensijas no rīta un 7,5 ml – vakarā.

Bērni

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

Zāļu sagatavošana

Zāles pieejamas pulvera veidā. Pirms lietošanas tas jā sajauc ar attīrītu ūdeni. Parasti zāles Jums sagatavos farmaceits. Lai zāles sagatavotu patstāvīgi, skatiet 7. apakšpunktu "Zāļu sagatavošana".

Suspensijas ievilkšana

Lai nomērītu nepieciešamo devu, Jums būs nepieciešams dozators un pudeles adapters, kas ir iekļauts zāļu iepakojumā.

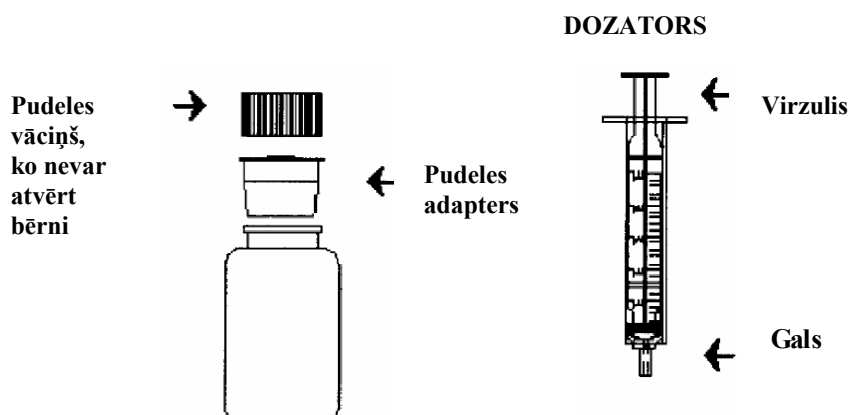
Izvairieties no sausā pulvera ieelpošanas kā arī saskares ar ādu, vai tā iekļūšanas mutē un degunā.

Izvairieties no sagatavotās suspensijas iekļūšanas acīs.

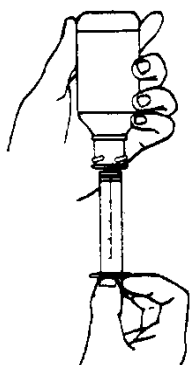
- Ja tas notiek, izskalojiet acis ar tīru ūdeni.

Izvairieties no sagatavotās suspensijas saskares ar ādu.

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



1. Pirms katras lietošanas kārtīgi sakratiet slēgtu pudeli 5 sekundes.
2. Noņemiet bērniem neatveramu vāciņu.
3. Satveriet dozatoru un nospiediet virzuli līdz galam virzienā uz dozatora galu.
4. Pēc tam dozatora galu stingri ievietojiet pudeles adaptera atverē.
5. Apgrieziet visu vienību otrādi (pudeli un dozatoru, skatīt attēlu turpmāk).



6. Lēnām atvelciet virzuli
 - Turpiniet vilkt, līdz dozatorā ir ieplūdis pietiekams zāļu daudzums.
7. Pagrieziet vienību sākotnējā stāvoklī.
 - Turot dozatora korpusu un izvelciet dozatoru no pudeles adaptera. Pudeles adapterim jāpaliek pudelē.
 - Ielieciet dozatora galu mutē un norijiet suspensiju.
 - Norijot zāles, nejauciet tās kopā ar citu šķidrumu. Pēc katras lietošanas reizes uzskrūvējiet pudelei bērniem neatveramo vāciņu.
 - Tieši pēc lietošanas izjauciet dozatoru, izskalojiet ar tekošu krāna ūdeni un ļaujiet izžūt līdz nākamai lietošanas reizei. Neizmantoj tīrīšanai šķīdinātāju saturošas salvetes. Neizmantoj slaucīšanai auduma gabalus vai salvetes.

Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot CellCept

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

Ja Jūs pārtraucat lietot CellCept

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Bieži sastopami traucējumi

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

- asins šūnu skaits;
- citu vielu, piemēram, cukura, tauku vai holesterīna, līmeņa izmaiņas asinīs.

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

Infekciju apkarošana

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kas lieto šā veida zāles (imūnsupresanti), ļoti nelielam skaitam pacientu, kas lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējās blakusparādības

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās/muskuļos, sāpīga urinēšana), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- nieru darbības traucējumi vai pēkšņa nepieciešamība urinēt.

Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram:

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā
- aizkuņģa dziedzeris, resnās zarnas un kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana, aknu darbības traucējumi;
- aizcietējums, (slikta dūša), greimošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas traucējumi, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa pārmaiņas.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena izmaiņas, patoloģiska sirdsdarbība, asinsvadu paplašināšanās.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimoniya, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citas traucējumi, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt CellCept

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes („Derīgs līdz/EXP”).
- Uzglabāšanas laikspagatavotai suspensijai ir 2 mēneši. Farmaceits uzrakstīs derīguma termiņa datumu uz pudeles etiķetes zilajā lodziņā blakus vārdiem “Izlietot līdz”. Nelietojiet suspensiju pēc šī datuma.
- Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CellCept satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
- Citas sastāvdaļas ir sorbīts, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, nātrija citrāts, sojas pupiņu lecītīns, augļu smaržvielu maisījums, ksantāna sveķi, aspartāms* (E951), metilparahidroksibenzoāts (E128), bezūdens citronskābe.

*Aspartāms satur fenilalanīnu, kas atbilst 2,78 mg/5 ml suspensijas.

CellCept ārējais izskats un iepakojums

- Katra pudele ar 110 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 35 g mikofenolāta mofetila. Atšķaidīt ar 94 ml attīrīta ūdens. Pēc izšķīdināšanas suspensijas tilpums ir 175 ml, nodrošinot lietošanai 160-165 ml. 5 ml pagatavotās suspensijas satur 1 g mikofenolāta mofetila.
- Iepakojumā ir arī pudeles adapteris un 2 dozatori iekšķīgai lietošanai.

7. Zāļu sagatavošana

Parasti zāles Jums sagatavos farmaceits. Sagatavojot zāles patstāvīgi, ievērojiet turpmāk sniegtos norādījumus.

Izvairieties no sausā pulvera ieelpošanas kā arī saskares ar ādu vai tā iekļūšanas mutē un degunā. Izvairieties no sagatavotās suspensijas iekļūšanas acīs.

- Ja tas notiek, izskalojiet acis ar tīru ūdeni.

Izvairieties no sagatavotās suspensijas saskares ar ādu.

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

1. Vairākas reizes piesitiet slēgtai pudelei, lai padarītu pulveri irdenu.
2. Graduētā cilindrā ielejiet 94 ml attīrīta ūdens.
3. Pievienojiet pudelē aptuveni pusi no kopējā attīrītā ūdens daudzuma.

- Pēc tam slēgtu pudeli rūpīgi kratiet aptuveni 1 minūti.

4. Pievienojiet atlikušo ūdens daudzumu.

- Pēc tam pudeli rūpīgi kratiet aptuveni 1 minūti.

5. Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu un ievietojiet pudeles kaklā pudeles adapteru.

6. Stingri aizveriet pudeli ar bērniem neatveramo vāciņu.

- Tādējādi tiks nodrošināta pudeles adaptera un bērniem neatveramā vāciņa pareiza atrašanās pudelē.

7. Uz pudeles etiķetes uzrakstiet pagatavotās suspensijas derīguma datumu.

- Pagatavotās suspensijas uzglabāšanas laiks ir 2 mēneši.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

Par sērijas izlaidi atbildīgais reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CellCept 500 mg apvalkotās tabletes

mycophenolate mofetil

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir CellCept un kādam nolūkam tās lieto

Jums izrakstīto zāļu pilns nosaukums ir CellCept 500 mg apvalkotās tabletes.

- Šajā lietošanas instrukcijā tiek lietots saīsinātais nosaukums CellCept.

CellCept satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

CellCept lieto, lai novērstu šādu transplantētu orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

CellCept jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un
- kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms CellCept lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet CellCept šādos gadījumos:

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

- ja barojat bērnu ar krūti.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CellCept lietošanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos, ja:

- Jums rodas jebkādas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība CellCept lietošanas laikā.

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

Saules staru iedarbība

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

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

Citas zāles un CellCept

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

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

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

Vakcīnas

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

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

CellCept lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

CellCept lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto CellCept

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

- pirms Jūs sākat lietot CellCept;
- nepārtraukti CellCept lietošanas laikā;

- 6 nedēļas pēc CellCept terapijas pārtraukšanas.

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

Ja esat sieviete un jebkas no zemāk norādītā attiecas uz Jums, Jums nav iespējama grūtniecība:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto CellCept

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz iespējams, ka CellCept ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot CellCept

Vienmēr lietojiet CellCept tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Ja Jūs neesat drošs, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz CellCept lietot

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

Nieru transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni (2 – 18 gadu vecumā)

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa svaru (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai "m²"). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni

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

Aknu transplantācija

Pieaugušie

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

Bērni

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

Zāļu lietošana

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Nesalauziet un nespiediet tabletes.

Ja esat lietojis CellCept vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot CellCept

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

Ja pārtraucat lietot CellCept

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

Bieži sastopami traucējumi

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

- asins šūnu skaits;
- citu vielu, piemēram, cukura, tauku, holesterīna līmeņa izmaiņas asinīs.

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

Infekciju apkarošana

CellCept vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresanti), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto CellCept, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējās blakusparādības

Jums var būt vispārējās blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos, sāpīga urinēšana), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- nieru darbības traucējumi vai pēkšņa nepieciešamība urinēt.

Gremošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram:

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp, asiņošana, aknu darbības traucējumi;
- aizcietējums, slikta dūša, gremošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņa.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, patoloģiska sirds darbība un asinsvadu paplašināšanās.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāzes (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citi traucējumi, piemēram:

- ķermeņa svara zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt CellCept

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes (Derīgs līdz).
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Uzglabāt ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur CellCept apvalkotās tabletes

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
- Citas sastāvdaļas ir:
- CellCept tabletes: mikrokristāliskā celuloze, polividons (K-90), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropilceluloze, titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols 400, indigokarmīna alumīnija laka (E132), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

CellCept ārējais izskats un iepakojums

- CellCept tabletes ir kapletes formas tabletes violetā krāsā tabletes. Vienā pusē tām ir iegravēts „CellCept 500” un „ROCHE” otrā pusē.
- CellCept tabletes ir pieejams iepakojumā pa 50 vai 150 tabletēm (abos gadījumos blisterī 10 tabletes).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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