

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid (kapslid)

Pikliku kujuga, sinist/pruuni värvi, kapsli kaanele on musta värviga trükitud „CellCept 250“ ja kapsli kehale „Roche“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega täiskasvanutel ja lastel (vanuses 1...18 aastat).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Täiskasvanud

Neerutransplantatsioon

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus neerutransplantaadiga patsiendile on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g).

Südametransplantatsioon

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südametransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Maksatransplantatsioon

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenoosset ravimvormi ning mükofenolaatmofetiili suukaudse raviga alustatakse pärast intravenoosset ravi nii kiiresti kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Lapsed (vanuses 1...18 aastat)

Käesolevas lõigus toodud teave annustamise kohta lastel kehtib kõigi suukaudsete ravimvormide jaoks mükofenolaatmofetiili preparaatide valikus. Erinevaid suukaudseid ravimvorme ei tohi omavahel asendada ilma kliinilise järelevalveta.

Mükofenolaatmofetiili soovitatav algannus neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga lastele on 600 mg/m² (kehapindala [*body surface area*, BSA] kohta) suukaudselt kaks korda ööpäevas (esialgne ööpäevane koguanus ei tohi ületada 2 g või suukaudse suspensioonina 10 ml).

Annus ja ravimvorm tuleb valida individuaalselt kliinilise hinnangu alusel. Kui soovitatav algannus on hästi talutav, kuid sellega ei saavutata südame- ja maksatransplantaadiga lastel kliiniliselt piisavat immunosupressiooni, võib annust suurendada kuni annuseni 900 mg/m² BSA kohta kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g või suukaudse suspensioonina 15 ml). Soovitatav säilitusannus neerutransplantaadiga lastele on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 2 g või suukaudse suspensioonina 10 ml).

Mükofenolaatmofetiili suukaudse suspensiooni pulbrit tuleb kasutada patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid ja tablette neelama ja/või kelle BSA on väiksem kui 1,25 m², sest suurenenud on lämbumisoht. 1,25...1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid või tablette määrata annuses 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib osutuda vajalikuks annust ajutiselt vähendada või ravi katkestada; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantatsiooni korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatransplantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südametransplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Täiskasvanud

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi mükofenoolhappe farmakokineetikas; annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi kapsleid avada ega purustada, et vältida kapslis oleva pulbri sissehingamist või selle otsest kokkupuudet naha või

limaskestadega. Nahale või silma sattumisel pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Selle ravimpreparaadi kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- Ravimit ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi ei tohi alustada rasestumisvõimelistel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh CellCept) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvujätkesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguannuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpopogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnel juhul normaliseeris mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpopogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektasiate tekkest. Mõnel juhul parandas mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorseid sümptomeid. Bronhiektasiate tekkerisk võib olla seotud hüpopogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka

interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Mükofenolaatmofetiiliga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeeniasuhtes. Neutropeeniasuhte teke võib olla tingitud ravimi enda toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Mükofenolaatmofetiiliga ravitavatel patsientidel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeeniasuhte tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutuda vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või ära jätta.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda mükofenolaatmofetiili annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi mükofenolaatmofetiiliga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal mükofenolaatmofetiiliga võib vaktsineerimise efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiini võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhendama kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Ravimit tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Mükofenolaat on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksuksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitega, nt siroliimusega, belataseptiliga, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiini, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatusega, sest need võivad põhjustada mükofenolaadi plasmasisalduse ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5).

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

Ravimi terapeutiline jälgimine

MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega:

- lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire südame-transplantaadiga patsientidel.
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenid südame-transplantaadiga patsientidel. See kehtib alla 6-aastaste laste kohta võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega.
Mükofenolaatmofetiili saavatel lastel tuleb täisverepilti kontrollida esimese kuu jooksul üks kord nädalas, teisel ja kolmandal ravikuul kaks korda kuus ning seejärel esimese aasta jooksul üks kord kuus. Neutropeenid tekkimisel võib osutuda vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või lõpetada.
- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.
Ravimi manustamisel ägeda raske seedetrakti haigusega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust.

Eakad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on ravim raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi mükofenolaatmofetiiliga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaatmofetiili kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitused meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, põhjustades mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiili koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiili manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiili manustamisel koos PPI-dega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrapiantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime nõrgenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toime vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetika (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleb mükofenolaatmofetiili ja

gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel järgida gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0...12h}$) 18...70%. Soovitav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohendada vastavalt mükofenolaatmofetiili annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja $AUC_{0...12h}$ vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse mükofenolaatmofetiili manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaatmofetiili kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Mükofenolaatmofetiil on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada ilma negatiivse rasedustesti tulemuseta, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskõrva atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärv agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Ravim on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulasioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsuse näitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravim võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida on täheldatud uuringutes, kus ravi mükofenolaatmofetiiliga said täiskasvanud ja noorukid, või turuletulekujärgse järelevalve käigus

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Hüpomagneesemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpfosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonია	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhiektasias	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpogamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiil) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalse, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja lümfotsüütide puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide

küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhieктаasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaskrampe, näiteks müalgiaid ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kõrvaltoimete tüüpi ja esinemissagedust hinnati pikaajalises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 33 neerutransplantaadiga last vanuses 3...18 aastat, kellele manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili annuses 23 mg/kg kaks korda ööpäevas. Üldiselt oli ravimi ohutusprofiil nendel 33-l lapsel ja noorukil sarnane soliidorgani allogeense transplantaadiga täiskasvanutel täheldatuga.

Sarnased tähelepanekud tehti ühes teises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 100 neerutransplantaadiga last vanuses 1...18 aastat. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus patsientidel, kes said 600 mg/m² kuni 1 g/m² mükofenolaatmofetiili suukaudselt kaks korda ööpäevas, olid võrreldavad kaks korda ööpäevas 1 g mükofenolaatmofetiili saanud täiskasvanutel täheldatuga. Sagedamini esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on toodud allolevas tabelis 2:

Tabel 2 Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati sagedamini uuringus, kus hinnati mükofenolaatmofetiili kasutamist 100-l neerutransplantaadiga lapsel ja noorukil (vanuse/kehapindala põhine annustamine [600 mg/m², kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas])

Kõrvaltoime (MedDRA)	< 6-aastased (n = 33)	6...11-aastased (n = 34)	12...18-aastased (n = 33)
Organsüsteemi klass			
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage (48,5%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (51,5%)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Leukopeenia	Väga sage (30,3%)	Väga sage (29,4%)	Väga sage (12,1%)
Aneemia	Väga sage (51,5%)	Väga sage (32,4%)	Väga sage (27,3%)
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage (87,9%)	Väga sage (67,6%)	Väga sage (30,3%)
Oksendamine	Väga sage (69,7%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (36,4%)

Piiratud alarühma andmete põhjal (st 33 patsienti 100-st) oli raske kõhulahtisuse (sage, 9,1%) ja mukokutaanse kandidiaasi (väga sage, 21,2%) esinemissagedus suurem alla 6-aastastel lastel võrreldes vanemate laste kohordiga, kus ei teatatud ühestki raske kõhulahtisuse juhust (0,0%) ja mukokutaanse kandidiaasi esinemine oli sage (7,5%).

Maksa- ja südametransplantaadiga laste kohta avaldatud meditsiinilise kirjanduse ülevaade näitab, et teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus on kooskõlas lastel ja täiskasvanud patsientidel neerusiirdamise järgselt täheldatuga.

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega (vt lõik 4.4):

- lümfoomid ja teised pahaloolumulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire südametransplantaadiga patsientidel;
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenid alla 6-aastastel südametransplantaadiga patsientidel võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega;
- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.

Alla 2-aastastel neerutransplantaadiga patsientidel võib olla suurem risk infektsioonide ja respiratoorsete kõrvaltoimete tekkeks võrreldes vanemate patsientidega. Kuid neid andmeid tuleb tõlgendada ettevaatusega väga piiratud arvu turuletulekujärgsete teatiste tõttu samade patsientide kohta, kellel on esinenud mitmeid infektsioone.

Kõrvaltoimete esinemisel võidakse kliinilisel vajadusel kaaluda ajutist annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Suure enamuse nimetatud juhtude korral kas ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist või need olid kooskõlas ravimpreparaadi teadaoleva ohutusprofiiliga ja neil oli soodne lõpptulemus. Kuid turuletulekujärgselt on täheldatud ka üksikuid tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas surmlõppega juht.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb mükofenolaatmofetiili manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosünnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle intravenoosse manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga patsientidele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH C_{max} ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases transplantatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid selgitavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga mükofenolaadi ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või patsientidega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raske neerupuudulikkusega patsientidel MFHG AUC 3...6 korda

kõrgem kui kerge neerupuudulikkusega patsientidel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raske kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raske kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH $AUC_{0...12h}$ sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinevlist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga patsientide grupis MFHG $AUC_{0...12h}$ keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenevda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

33 allogeense neerutransplantaadiga lapse puhul tehti kindlaks, et annus, mille puhul prognoositi sihtekspositsioonile 27,2 h·mg/l kõige lähedasemat MFH $AUC_{0...12h}$ väärtust, oli 600 mg/m², ning et hinnangulise BSA alusel arvutatud annused vähendasid isikutevahelist varieeruvust (variatsioonikoefitsient [*coefficient of variation, CV*]) ligikaudu 10% võrra. Seetõttu on annustamine BSA alusel eelistatud annustamisele kehakaalu alusel.

Farmakokineetilisi omadusi hinnati kuni 55-l neerutransplantaadiga lapsel (vanuses 1...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas, nagu on näidatud tabelis 3 allpool. MFH AUC väärtused on laste erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Maksatransplantaadiga lastel läbi viidud avatud uuring suukaudse mükofenolaatmofetiili ohutuse, talutavuse ja farmakokineetika hindamiseks hõlmas 7 hindamiseks sobivat patsienti, kes said samaaegset ravi tsüklosporiini ja kortikosteroididega. Hinnati ekspositsiooni 58 h·µg/ml saavutamiseks prognoositavat annust stabiilsel siirdamisjärgsel perioodil. Keskmine ± SD $AUC_{0...12}$ (kohandatuna annuse 600 mg/m² suhtes) oli 47,0 ± 21,8 h·mg/l, kohandatud C_{max} oli 14,5 ± 4,21 mg/l ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kulunud aja mediaan 0,75 tundi. Et saavutada $AUC_{0...12}$ eesmärgväärne 58 h·mg/l hilisel siirdamisjärgsel perioodil, oleks uuringupopulatsioonis seega vaja olnud kasutada annust vahemikus 740...806 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Kui võrreldi annuse (600 mg/m²) järgi normaliseeritud MFH AUC väärtusi 12-l alla 6-aastaselt neerutransplantaadiga lapsel 9 kuud pärast siirdamist väärtustega, mis saadi 7-l maksatransplantaadiga lapsel [vanuse mediaan 17 kuud (vahemik: 10...60 kuud uuringusse kaasamise ajal)] 6. kuul ja hiljem pärast siirdamist, ilmnnes, et sama annuse kasutamisel olid AUC väärtused maksatransplantaadiga lastel keskmiselt 23% väiksemad kui neerutransplantaadiga lastel. See on kooskõlas vajadusega kasutada sama ekspositsiooni saavutamiseks maksatransplantaadiga täiskasvanud patsientidel suuremat annust kui neerutransplantaadiga täiskasvanud patsientidel.

Mükofenolaatmofetiili sama annuse manustamisel transplantaadiga täiskasvanud patsientidele saavutatakse neeru- ja südametransplantaadiga patsientidel sarnane MFH ekspositsioon. Korrelatsioonis MFH ekspositsiooni tuvastatud sarnasusega neerutransplantaadiga laste ja täiskasvanute vahel vastavate heaks kiidetud annuste kasutamisel lubavad olemasolevad andmed järeldada, et soovitatud annuse kasutamisel on MFH ekspositsioon südametransplantaadiga lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Tabel 3 Keskmised arvutatud MFH farmakokineetilised näitajad vanuse ja siirdamisest kulunud aja järgi (neerutransplantaadiga patsiendid)

Vanuserühm (n)	Kohandatud $C_{\max}$ mg/l ^A keskmine $\pm$ SD	Kohandatud $AUC_{0...12}$ h·mg/l keskmine $\pm$ SD (CI) ^A
7. päev		
< 6 a (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8...31,9)
6...<12 a (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3...39,2)
12...18 a (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3...30,3) ^D
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2...27,8)
> 18 a (14 1)		27,2 $\pm$ 11,6
3. kuu		
< 6 a (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6...<12 a (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12...18 a (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 a (104)		50,3 $\pm$ 23,1
9. kuu		
< 6 a (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6...<12 a (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12...18 a (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-väärtus ^B	0,004	-
< 2 a ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 a (70)		53,5 $\pm$ 18,3

$AUC_{0...12h}$ = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 0-tunnist kuni 12. tunnini; CI = usaldusvahemik;
 $C_{\max}$ = maksimaalne plasmakontsentratsioon; MFH = mükofenoolhape; SD = standardhälve; n = patsientide arv; a = aasta.

^A Laste vanuserühmades on $C_{\max}$ ja $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 600 mg/m² suhtes ($AUC_{0...12h}$ 95% usaldusvahemikud (CI-d) ainult 7. päeval); täiskasvanute rühmas on $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 1 g suhtes.

^B p-väärtus näitab laste kolme põhilise vanuserühma kombineeritud p-väärtusi ja on välja toodud ainult juhul, kui see on oluline ($p < 0,05$).

^C < 2-aastaste rühm on < 6-aastaste rühma alamrühm: statistilisi võrdlusi ei tehtud.

^D n = 20.

^E Ühe patsiendi kohta puudusid andmed proovivõtmise vea tõttu.

^F n = 16.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65 -aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorogeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südameetrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmneseid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südameetrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmneseid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmneseid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmneseid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et mükofenoolhape võib ohustada veekeskkonda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CellCept kapsel

modifitseeritud maisitärklis
krookarmelloosnaatrium
polüvidoon (K-90)
magneesiumstearaat

Kapsli kest

želatiin
indigokarmiin (E132)
kollane raudoksiin (E172)
punane raudoksiid (E172)
titaandioksiid (E171)
must raudoksiid (E172)
kaaliumhüdroksiid
šellak.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfoolium blisterribad

CellCept 250 mg kapslid:	1 pappkarp sisaldab 100 kapslit (10 tk blisterpakendis)
	1 pappkarp sisaldab 300 kapslit (10 tk blisterpakendis)
	mitmikpakendid sisaldavad 300 (3 pakendit, igas 100) kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/001 CellCept	(100 kapslit)
EU/1/96/005/003 CellCept	(300 kapslit)
EU/1/96/005/007 CellCept	(300 (3x100) kapslit mitmikpakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru- või maksatransplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

ETTEVAATUST: CELLCEPT INTRAVENOOSSET LAHUST EI TOHI MANUSTADA KIIRE INTRAVENOOSSE SÜSTE VÕI BOOLUSENA.

Annustamine

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber on alternatiiviks CellCept'i suukaudsetele ravimvormidele (kapslid, tabletid ja suukaudse suspensiooni pulber) ja seda võib manustada kuni 14 päeva vältel. CellCept (mükofenolaatmofetiil) infusioonilahuse algannus tuleb manustada 24 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.

Täiskasvanud

Neerutransplantatsioon

Mükofenolaatmofetiili infusioonilahuse soovitatav annus neerutransplantaadiga patsientidele on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas).

Maksatransplantatsioon

Mükofenolaatmofetiili infusioonilahuse soovitatav annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas). Intravenoosset mükofenolaatmofetiili manustatakse esimesel neljal siirdamisjärgsel päeval ning seejärel minnakse nii kiiresti kui võimalik (olenevalt patsiendi taluvusest) üle mükofenolaatmofetiili suukaudsete vormide manustamisele. Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Mükofenolaatmofetiili infusiooni ohutust ja tõhusust lastele ei ole tõestatud. Puuduvad mükofenolaatmofetiili infusiooni farmakokineetika andmed neeru- ja maksatransplantaadiga

patsientide kohta. Laste näidustuste puhul kasutatakse seetõttu ainult mükofenolaatmofetiili suukaudseid ravimvorme.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neeru- ja maksatransplantaatsiooni korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadiga patsientidele (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetatud transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega maksatransplantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatoose maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Täiskasvanud

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Kontsentratsioonini 6 mg/ml lahustatud mükofenolaatmofetiili manustatakse aeglaselt 2-tunnise intravenoosse infusiooni teel kas perifeersesse või tsentraalveeni (vt lõik 6.6).

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, tuleb vältida mükofenolaatmofetiili 500 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni kuivpulbri või valmislahuse sattumist nahale või limaskestadele. Nahale või limaskestadele sattumisel pesta piirkond korralikult seebi ja veega. Silmi loputada puhta veega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Selle ravimpreparaadi kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- Ravimit ei tohi kasutada patsientidel, kes on allergilised polüsorbaat 80 suhtes.
- Ravimit ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi ei tohi alustada rasestumisvõimelistel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).

- Ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh CellCept) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguannuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulg olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnel juhul normaliseeris mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnel juhul parandas mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorseid sümptomeid. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Mükofenolaatmofetiiliga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud ravimi enda toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Mükofenolaatmofetiiliga ravitaval patsientidel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutada vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või ära jätta.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda mükofenolaatmofetiili annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi mükofenolaatmofetiiliga tohib siirdamise läbi

teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal mükofenolaatmofetiiliga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Ravimit tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Mükofenolaat on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksütsantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimite, nt siroliimusele, belataseptile, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatusega, sest need võivad põhjustada mükofenolaadi plasmasisalduse ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). Teataval määral enterohepaatilist retsirkulatsiooni on oodata ka mükofenolaatmofetiili intravenoosse manustamise järgselt.

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

Ravimi terapeutiline jälgimine

MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on ravim raseduse ajal

vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi mükofenolaatmofetiiliga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaatmofetiili kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitused meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist.

Polüsorbaadi sisaldus

Ravim sisaldab 25 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, põhjustades mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse suukaudse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrapiantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosuppressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmise tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimele vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neerus tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleb mükofenolaatmofetiili ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel järgida gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0...12h}$) 18...70%. Soovitav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt mükofenolaatmofetiili annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja $AUC_{0...12h}$ vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse mükofenolaatmofetiili manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel,

samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaatmofetiili kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Mükofenolaatmofetiil on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada ilma negatiivse rasedustesti tulemuseta, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Ravim on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulationsid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel. Fertiilsus- ja reproduktiiviuuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnunud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravim võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru- ja maksasiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida on täheldatud uuringutes, kus ravi mükofenolaatmofetiiliga said täiskasvanud ja noorukid, või turuletulekujärgse järelevalve käigus

Kõrvaltoime (MedDRA)		
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)		
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine
Pantsütopeenia	Sage	Sage
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Atsidoos	Sage	Sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage
Podagra	Sage	Sage
Kaalulangus	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired		
Segasusseisund	Sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage
Ärevus	Sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage
Närvisüsteemi häired		
Pearinglus	Sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage
Paresteesia	Sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage
Treemor	Sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Südame häired		
Tahhükardia	Sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired		
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Bronhieктаasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Kõrvaltoime (MedDRA)		
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine
Kõha	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired		
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage
Stomatiit	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired		
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage
Hüpopogammaglobulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired		
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Akne	Sage	Sage
Alopeetsia	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)		
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine
Naha hüpertroofia	Sage	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Artralgia	Sage	Sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage
Neerude ja kuseteede häired		
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Asteenia	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Perifeerest veeniinfusioonist tingitud kõrvaltoimed olid flebiit ja tromboos, mida mõlemat täheldati 4%-l CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbriga ravitud patsientidest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiil) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neerutrapiantadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatrapiantadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru- ja maksatrapiantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Huetti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihas-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist. Üleannustamise korral ilmnenu kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäära pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb mükofenolaatmofetiili manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt metaboliseerub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja täielikult aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega. Lähteravim mükofenolaatmofetiil on süsteemselt määratav kogu intravenoosse infusiooni ajal. Suukaudsel manustamisel on see näitaja alla määratava taseme (0,4 µg/ml).

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Varases transplantatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimaline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalse orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid selgitavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga mükofenolaadi ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Ekvivalentsus suukaudsete ravimvormidega

Mükofenolaatmofetiili intravenoosel manustamisel annuses 1 g kaks korda ööpäevas varases siirdamisjärgses faasis olevatele neerutrapiantaadiga patsientidele olid MFH AUC väärtused sarnased suukaudselt 1 g kaks korda ööpäevas mükofenolaatmofetiili manustamisel saadud väärtustega. Maksatrapiantaadiga patsientidel saadi 1 g kaks korda ööpäevas intravenooselt manustatud mükofenolaatmofetiili ja sellele järgnenud 1,5 g kaks korda ööpäevas suukaudselt manustatava mükofenolaatmofetiili puhul samad näitajad, mis neerutrapiantaadiga patsientidel, kes said 1 g mükofenolaatmofetiili kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või patsientidega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed maksatrapiantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutrapiantaadi hilineunud funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC_{0...12h} sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel trapiantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilineunud trapiantaadi funktsiooniga patsientide grugis MFHG AUC_{0...12h} keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suureneuda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) trapiantaadiga patsientidel nooremate trapiantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma trapiantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etünnülostradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogresteeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorogeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrapiantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnemise loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamiseks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnemise annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel. Koertel ilmnemise seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnemise suurimate annuste (süsteemne toimeaine sisaldus võrdne või suurem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnemise kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et mükofenoolhape võib ohustada veekeskkonda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

polüsorbaat 80
sidrunhape
vesinikkloriidhape
naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

CellCept 500 mg infusioonilahust ei tohi segada ega manustada samas kateetris teiste intravenoossete ravimite või infusioonilahuse lisanditega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Infusioonilahuse kontsentradi pulber: 3 aastat.

Valmis lahus ja infusioonilahus: kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul alates lahuse valmistamisest ja lahjendamisest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Infusioonilahuse kontsentradi pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Valmis lahus ja infusioonilahus: hoida temperatuuril 15 °C...30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Halli värvi butüülkummist korgi ja alumiiniumkattega I tüüpi läbipaistvast klaasist 20 ml viaalid, millel on äratõmmatavad plastkaaned. CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber on saadaval 4 viaali sisaldavate pakenditena.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse valmistamine (6 mg/ml)

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid. Seetõttu tuleb lahus valmistada ja lahjendada aseptilistes tingimustes.

CellCept 500 mg infusioonilahus valmistatakse kahes etapis: kõigepealt lahustatakse viaalis olev pulber 5% intravenoosse glükoosilahusega ja saadud lahus lahjendatakse 5% intravenoosse glükoosilahusega. Lahuse valmistamise täpne kirjeldus on toodud järgnevalt:

I etapp

- a. 1 g annuse valmistamiseks kasutatakse kahte viaali CellCept 500 mg pulbriga. Mõlemasse viaali süstitakse 14 ml 5% intravenooset glükoosilahust.
- b. Loksutada viaali õrnalt, kuni ravim lahustub ja tekib helekollane lahus.
- c. Enne lahjendamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Osakeste esinemise või värvuse muutuse korral tuleb viaal ära visata.

II etapp

- a. Lahjendada mõlema viaali sisu (ligikaudu 2x15 ml) 140 ml 5% intravenoosse glükoosilahusega. Saadud lahuse lõppkontsentratsioon on 6 mg/ml mükofenolaatmofetiili.
- b. Enne lahjendamist tuleb saadud lahust visuaalselt kontrollida osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Nende täheldamisel tuleb viaal ära visata.

Kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul alates lahuse valmistamisest ja lahjendamisest. Hoida lahuseid temperatuuril 15 °C...30 °C.

See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel 110 g suukaudse suspensiooni pulbriga sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili. 5 ml valmissuspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega täiskasvanutel ja lastel (vanuses 1...18 aastat).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Täiskasvanud

Neerutransplantatsioon

Ravi 1 g/5 ml suukaudse suspensiooniga peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus neerutransplantaadiga patsiendile on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g), st 5 ml suukaudset suspensiooni kaks korda ööpäevas.

Südametransplantatsioon

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südametransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Maksatransplantatsioon

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenooset ravimvormi ning mükofenolaatmofetiili suukaudse raviga alustatakse pärast intravenooset ravi nii kiiresti kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Lapsed (vanuses 1...18 aastat)

Käesolevas lõigus toodud teave annustamise kohta lastel kehtib kõigi suukaudsete ravimvormide jaoks mükofenolaatmofetiili preparaatide valikus. Erinevaid suukaudseid ravimvorme ei tohi omavahel asendada ilma kliinilise järelevalveta.

Mükofenolaatmofetiili soovitatav algannus neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga lastele on 600 mg/m² (kehapindala [*body surface area*, BSA] kohta) suukaudselt kaks korda ööpäevas (esialgne ööpäevane koguanus ei tohi ületada 2 g või suukaudse suspensiooni 10 ml).

Annus ja ravimvorm tuleb valida individuaalselt kliinilise hinnangu alusel. Kui soovitatav algannus on hästi talutav, kuid sellega ei saavutata südame- ja maksatransplantaadiga lastel kliiniliselt piisavat immunosupressiooni, võib annust suurendada kuni annuseni 900 mg/m² BSA kohta kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g või suukaudse suspensioonina 15 ml). Soovitatav säilitusannus neerutransplantaadiga lastele on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 2 g või suukaudse suspensioonina 10 ml).

Mükofenolaatmofetiili suukaudse suspensiooni pulbrit tuleb kasutada patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid ja tablette neelama ja/või kelle BSA on väiksem kui 1,25 m², sest suurenenud on lämbumisoht. 1,25...1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid või tablette määrata annuses 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanuserühmas mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib osutuda vajalikuks annust ajutiselt vähendada või ravi katkestada; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Järgnevas tabelis on toodud annuse (mg) teisendamine suspensiooni koguseks (ml) erineva BSA puhul, kasutades suusüstalt.

Tabel 1. Annuse (mg) teisendamine suspensiooni (1 g/5 ml) koguseks (ml), kasutades suusüstalt

600 mg/m ² annusetase			900 mg/m ² annusetase		
Lapse kehapindala (m ²) ^A	Manustatav koguanus kaks korda ööpäevas		Lapse kehapindala (m ²) ^A	Manustatav koguanus kaks korda ööpäevas	
	mg	ml (suusüstlaga)		mg	ml (suusüstlaga)
0,5	300	1,5	0,5	450	2,25
0,58	350	1,75	0,56	500	2,5
0,67	400	2,0	0,61	550	2,75
0,75	450	2,25	0,67	600	3,0
0,83	500	2,5	0,72	650	3,25
0,92	550	2,75	0,78	700	3,5
1,0	600	3,0	0,89	800	4,0
1,08	650	3,25	1,0	900	4,5
1,17	700	3,5	1,11	1000	5,0 ^B
1,25	750	3,75	1,22	1100	5,5 ^B
1,33	800	4,0	1,33	1200	6,0 ^B

Tabelis on toodud annused ja kogused, mis on arvatud teoreetiliselt kahe annustamisskeemi jaoks. Kuna suusüstla gradueeringu vahemik on ainult 0,25 ml (mis vastab 50 mg annuseosale), on kogus (ml) ümardatud lähima vahemikuni.

^Apõhineb Mostelleri kehapindala (BSA) arvutamise valemil:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Pikkus (cm) \cdot kehakaal (kg)) / 3600}$$

^BÜle 5 ml annuste puhul tuleb ravimit süstlasse tõmmata kaks korda, korraga vähemalt 1 ml. Võimalusel viia patsient üle suukaudsele tahkele ravimvormile, kui ta on võimeline ravimit neelama.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantatsiooni korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutrapiantaadiga patsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetut trapiantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutrapiantaadi funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatrapiantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Raske parenhümaatosse maksahaigusega patsientidel ei ole neeru siirdamisel annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südameatrapiantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümaatoosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Täiskasvanud

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutrapiantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südameatrapiantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatrapiantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta trapiantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Märkus:

Vajaduse korral võib CellCept 1 g/5 ml suukaudset suspensiooni manustada nasogastraalsondiga, mille läbimõõt peab olema vähemalt 1,7 mm.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, tuleb vältida kuiva pulbri sissehingamist või selle sattumist nahale ja limaskestadele ning samuti valmis suspensiooni otsest kokkupuudet nahaga. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Selle ravimpreparaadi kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- Ravimit ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi ei tohi alustada rasestumisvõimelistel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi trapiantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh CellCept) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnel juhul normaliseeris mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnel juhul parandas mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorseid sümptomeid. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Mükofenolaatmofetiiliga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeeniasuhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud ravimi enda toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Mükofenolaatmofetiiliga ravitaval patsientidel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutuda vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või ära jätta.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda mükofenolaatmofetiili annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi mükofenolaatmofetiiliga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal mükofenolaatmofetiiliga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Ravimit tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Mükofenolaat on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksuksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante. nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimite, nt siroliimusele, belataseptile, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatusega, sest need võivad põhjustada mükofenolaadi plasmasisalduse ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5).

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber sisaldab aspartaami. Seetõttu tuleb ravimi manustamisel fenüülketonuuriaga patsientidele olla ettevaatlik (vt lõik 6.1).

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

See ravimpreparaat sisaldab sorbitooli. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

Ravimi terapeutiline jälgimine

MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega:

- lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire südame-transplantaadiga patsientidel.
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenia südame-transplantaadiga patsientidel. See kehtib alla 6-aastaste laste kohta võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega.

Mükofenolaatmofetiili saavatel lastel tuleb täisverepilti kontrollida esimese kuu jooksul üks kord nädalas, teisel ja kolmandal ravikuul kaks korda kuus ning seejärel esimese aasta jooksul üks kord kuus. Neutropeeniat tekkimisel võib osutuda vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või lõpetada.

- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.
Ravimi manustamisel ägeda raske seedetrakti haigusega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust.

Eakad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on ravim raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi mükofenolaatmofetiiliga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaatmofetiili kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meeslele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist.

Metüülparahüdroksübensoaadi sisaldus

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati tsükloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiili koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiili manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiili manustamisel koos PPI-dega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrapiantadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosuppressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise

käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmise tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toime vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleb mükofenolaatmofetiili ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel järgida gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0...12h}$) 18...70%. Soovitav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt mükofenolaatmofetiili annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja $AUC_{0...12h}$ vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski

soovitatakse mükofenolaatmofetiili manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neeru tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaatmofetiili kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Mükofenolaatmofetiil on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada ilma negatiivse rasedustesti tulemuseta, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskuulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Ravim on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatsetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilise ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravim võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 2 Kõrvaltoimed, mida on täheldatud uuringutes, kus ravi mükofenolaatmofetiiliga said täiskasvanud ja noorukid, või turuletulekujärgse järelevalve käigus

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhiektasias	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Hüpogamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureaasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiil) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südametransplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate

esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Huetti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistes kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaskrampe, näiteks müalgiaid ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kõrvaltoimete tüüpi ja esinemissagedust hinnati pikaajalises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 33 neerutrapiantadiga last vanuses 3...18 aastat, kellele manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili annuses 23 mg/kg kaks korda ööpäevas. Üldiselt oli ravimi ohutusprofiil nendel 33-l lapsel ja noorukil sarnane soliidorgani allogeense transplantaadiga täiskasvanutel täheldatuga.

Sarnased tähelepanekud tehti ühes teises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 100 neerutrapiantadiga last vanuses 1...18 aastat. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus patsientidel, kes said 600 mg/m² kuni 1 g/m² mükofenolaatmofetiili suukaudselt kaks korda ööpäevas, olid võrreldavad kaks korda ööpäevas 1 g mükofenolaatmofetiili saanud täiskasvanutel täheldatuga. Sagedamini esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on toodud allolevas tabelis 3:

Tabel 3 Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati sagedamini uuringus, kus hinnati mükofenolaatmofetiili kasutamist 100-l neerutrapiantadiga lapsel ja noorukil (vanuse/kehapindala põhine annustamine [600 mg/m², kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas])

Kõrvaltoime (MedDRA)	< 6-aastased (n = 33)	6...11-aastased (n = 34)	12...18-aastased (n = 33)
Organsüsteemi klass			
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage (48,5%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (51,5%)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Leukopeenia	Väga sage (30,3%)	Väga sage (29,4%)	Väga sage (12,1%)
Aneemia	Väga sage (51,5%)	Väga sage (32,4%)	Väga sage (27,3%)
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage (87,9%)	Väga sage (67,6%)	Väga sage (30,3%)
Oksendamine	Väga sage (69,7%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (36,4%)

Piiratud alarühma andmete põhjal (st 33 patsienti 100-st) oli raske kõhulahtisuse (sage, 9,1%) ja mukokutaanse kandidiaasi (väga sage, 21,2%) esinemissagedus suurem alla 6-aastastel lastel võrreldes vanemate laste kohordiga, kus ei teatatud ühestki raske kõhulahtisuse juhust (0,0%) ja mukokutaanse kandidiaasi esinemine oli sage (7,5%).

Maksa- ja südame-transplantaadiga laste kohta avaldatud meditsiinilise kirjanduse ülevaade näitab, et teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus on kooskõlas lastel ja täiskasvanud patsientidel neerusiirdamise järgselt täheldatuga.

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega (vt lõik 4.4):

- lümfoomid ja teised pahaloolumulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire südame-transplantaadiga patsientidel;
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenid alla 6-aastastel südame-transplantaadiga patsientidel võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega;
- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.

Alla 2-aastastel neerutransplantaadiga patsientidel võib olla suurem risk infektsioonide ja respiratoorsete kõrvaltoimete tekkeks võrreldes vanemate patsientidega. Kuid neid andmeid tuleb tõlgendada ettevaatusega väga piiratud arvu turuletulekujärgsete teatiste tõttu samade patsientide kohta, kellel on esinenud mitmeid infektsioone.

Kõrvaltoimete esinemisel võidakse kliinilisel vajadusel kaaluda ajutist annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Suure enamuse nimetatud juhtude korral kas ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist või need olid kooskõlas ravimipreparaadi teadaoleva ohutusprofiiliga ja neil oli soodne lõpptulemus. Kuid turuletulekujärgselt on täheldatud ka üksikuid tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas surmlõppega juht.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenid tekkimisel tuleb mükofenolaatmofetiili manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosünnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrapiantatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle intravenoosse manustamisega. Söömine ei mõjustanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrapiantadiga patsientidele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega. Varases trapiantatsiooni järgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrapiantadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trapiantatsiooni järgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures

93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral ($> 100 \mu\text{g/ml}$) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid selgitavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga mükofenolaadi ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või patsientidega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidel või tervete grugis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH $\text{AUC}_{0...12\text{h}}$ sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga patsientide grupis MFHG $\text{AUC}_{0...12\text{h}}$ keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suureneda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosose kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

33 allgeense neerutransplantaadiga lapse puhul tehti kindlaks, et annus, mille puhul prognoositi sihtekspositsioonile $27,2 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ kõige lähedasemat MFH $\text{AUC}_{0...12\text{h}}$ väärtust, oli 600 mg/m^2 , ning et hinnangulise BSA alusel arvutatud annused vähendasid isikutevahelist varieeruvust

(variatsioonikoefitsient [*coefficient of variation*, CV]) ligikaudu 10% võrra. Seetõttu on annustamine BSA alusel eelistatud annustamisele kehakaalu alusel.

Farmakokineetilisi omadusi hinnati kuni 55-l neerutrapiantaadiga lapsel (vanuses 1...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutrapiantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantaatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas, nagu on näidatud tabelis 4 allpool. MFH AUC väärtused on laste erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantaatsioonijärgses perioodis.

Maksatrapiantaadiga lastel läbi viidud avatud uuring suukaudse mükofenolaatmofetiili ohutuse, talutavuse ja farmakokineetika hindamiseks hõlmas 7 hindamiseks sobivat patsienti, kes said samaaegset ravi tsüklosporiini ja kortikosteroididega. Hinnati ekspositsiooni 58 h·µg/ml saavutamiseks prognoositavat annust stabiilsel siirdamisjärgsel perioodil. Keskmine ± SD AUC_{0...12} (kohandatuna annuse 600 mg/m² suhtes) oli 47,0 ± 21,8 h·mg/l, kohandatud C_{max} oli 14,5 ± 4,21 mg/l ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kulunud aja mediaan 0,75 tundi. Et saavutada AUC_{0...12} eesmärkväärtus 58 h·mg/l hilisel siirdamisjärgsel perioodil, oleks uuringupopulatsioonis seega vaja olnud kasutada annust vahemikus 740...806 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Kui võrreldi annuse (600 mg/m²) järgi normaliseeritud MFH AUC väärtusi 12-l alla 6-aastaselt neerutrapiantaadiga lapsel 9 kuud pärast siirdamist väärtustega, mis saadi 7-l maksatrapiantaadiga lapsel [vanuse mediaan 17 kuud (vahemik: 10...60 kuud uuringusse kaasamise ajal)] 6. kuul ja hiljem pärast siirdamist, ilmnes, et sama annuse kasutamisel olid AUC väärtused maksatrapiantaadiga lastel keskmiselt 23% väiksemad kui neerutrapiantaadiga lastel. See on kooskõlas vajadusega kasutada sama ekspositsiooni saavutamiseks maksatrapiantaadiga täiskasvanud patsientidel suuremat annust kui neerutrapiantaadiga täiskasvanud patsientidel.

Mükofenolaatmofetiili sama annuse manustamisel trapiantaadiga täiskasvanud patsientidele saavutatakse neeru- ja südametrapiantaadiga patsientidel sarnane MFH ekspositsioon. Korrelatsioonis MFH ekspositsiooni tuvastatud sarnasusega neerutrapiantaadiga laste ja täiskasvanute vahel vastavate heaks kiidetud annuste kasutamisel lubavad olemasolevad andmed järeldada, et soovitatud annuse kasutamisel on MFH ekspositsioon südametrapiantaadiga lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Tabel 4 Keskmised arvutatud MFH farmakokineetilised näitajad vanuse ja siirdamisest kulunud aja järgi (neerutransplantaadiga patsiendid)

Vanuserühm (n)	Kohandatud $C_{\max}$ mg/l ^A keskmine $\pm$ SD	Kohandatud $AUC_{0...12}$ h·mg/l keskmine $\pm$ SD (CI) ^A
7. päev		
< 6 a (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8...31,9)
6...<12 a (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3...39,2)
12...18 a (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3...30,3) ^D
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2...27,8)
> 18 a (14 1)		27,2 $\pm$ 11,6
3. kuu		
< 6 a (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6...<12 a (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12...18 a (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 a (104)		50,3 $\pm$ 23,1
9. kuu		
< 6 a (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6...<12 a (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12...18 a (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-väärtus ^B	0,004	-
< 2 a ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 a (70)		53,5 $\pm$ 18,3

$AUC_{0...12h}$ = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 0-tunnist kuni 12. tunnini; CI = usaldusvahemik;
 $C_{\max}$ = maksimaalne plasmakontsentratsioon; MFH = mükofenoolhape; SD = standardhälve; n = patsientide arv; a = aasta.

^A Laste vanuserühmades on $C_{\max}$ ja $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 600 mg/m² suhtes ($AUC_{0...12h}$ 95% usaldusvahemikud (CI-d) ainult 7. päeval); täiskasvanute rühmas on $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 1 g suhtes.

^B p-väärtus näitab laste kolme põhilise vanuserühma kombineeritud p-väärtusi ja on välja toodud ainult juhul, kui see on oluline ($p < 0,05$).

^C < 2-aastaste rühm on < 6-aastaste rühma alamrühm: statistilisi võrdlusi ei tehtud.

^D n = 20.

^E Ühe patsiendi kohta puudusid andmed proovivõtmise vea tõttu.

^F n = 16.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65 -aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etünnüülöstradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenet toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrapiantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südametransplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnemid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutrapiantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südametransplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnemid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutrapiantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnemid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnemid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnemid kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et mükofenoolhape võib ohustada veekeskkonda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CellCept'i 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

sorbitool

kolloidne veevaba ränidioksiid

naatriumtsitraat

sojaoa letsitiin

puuviljasegu lõhn

ksantaankummi

aspartaam* (E951)

metüülparahüdroksübensoaat (E218)

veevaba sidrunhape

* sisaldab 2,78 mg fenüülalaniini 5 ml suspensiooni kohta.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suukaudse suspensiooni pulber: 2 aastat.

Valmissuspensioon: 2 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Suukaudse suspensiooni pulber ja valmissuspensioon: hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris. Valmis suspensiooni kogus on 175 ml, millest kasutatav kogus on 160...165 ml. 5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.

Kaasas on pudeliadapter ja 2 suusüstalt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Soovitav on, et apteeker valmistaks CellCept suukaudse suspensiooni enne patsiendile väljastamist. Manustamiskõlblikuks muutmise ja selle järgse pudeli/korgi ning laua pühkimise ajal on soovitatav kanda ühekordseid kaitsekindaid.

Suspensiooni valmistamine:

1. Koputada pudelile mitu korda, et pulber vabaneks.
2. Gradueeritud silindris mõõta valmis 94 ml destilleeritud vett.
3. Lisada ligikaudu pool destilleeritud vee kogusest pudelisse ja loksutada suletud pudelit tugevasti ligikaudu 1 minut.
4. Lisada ülejäänud vesi ja loksutada suletud pudelit tugevasti veel ligikaudu 1 minut.
5. Eemaldada lastekindel kork ja vajutada pudeliadapter pudelikaela.
6. Sulgeda lastekindel kork kindlalt. See kindlustab pudeliadapteri kindla sobitumise pudelisse ja kork jääb lastekindlaks.
7. Kirjutada pudeli etiketile valmis lahuse aegumistähtaeg (valmis lahuse kõlblikkusaeg on 2 kuud).

See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid)

Lilla värvusega ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on graveeritud „CellCept 500“ ja teisele „Roche“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega täiskasvanutel ja lastel (vanuses 1...18 aastat).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Täiskasvanud

Neerutransplantatsioon

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus neerutransplantaadiga patsiendile on 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g).

Südametransplantatsioon

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südametransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Maksatransplantatsioon

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenoosset ravimvormi ning mükofenolaatmofetiili suukaudse raviga alustatakse pärast intravenoosset ravi nii kiiresti kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 3 g).

Lapsed (vanuses 1...18 aastat)

Käesolevas lõigus toodud teave annustamise kohta lastel kehtib kõigi suukaudsete ravimvormide jaoks mükofenolaatmofetiili preparaatide valikus. Erinevaid suukaudseid ravimvorme ei tohi omavahel asendada ilma kliinilise järelevalveta.

Mükofenolaatmofetiili soovitatav algannus neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga lastele on 600 mg/m² (kehapindala [*body surface area*, BSA] kohta) suukaudselt kaks korda ööpäevas (esialgne ööpäevane koguanus ei tohi ületada 2 g või suukaudse suspensiooni 10 ml).

Annus ja ravimvorm tuleb valida individuaalselt kliinilise hinnangu alusel. Kui soovitatav algannus on hästi talutav, kuid sellega ei saavutata südame- ja maksatransplantaadiga lastel kliiniliselt piisavat immunosupressiooni, võib annust suurendada kuni annuseni 900 mg/m² BSA kohta kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g või suukaudse suspensioonina 15 ml). Soovitatav säilitusannus neerutransplantaadiga lastele on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 2 g või suukaudse suspensioonina 10 ml).

Mükofenolaatmofetiili suukaudse suspensiooni pulbrit tuleb kasutada patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid ja tablette neelama ja/või kelle BSA on väiksem kui 1,25 m², sest suurenenud on lämbumisoht. 1,25...1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m² BSA-ga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid või tablette määrata annuses 1 g kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanuserühmas mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib osutuda vajalikuks annust ajutiselt vähendada või ravi katkestada; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerutransplantatsiooni korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- ja maksatransplantatsiooni korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksatransplantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südametransplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Täiskasvanud

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi tablette purustada, et vältida pulbri sissehingamist või selle sattumist nahale või limaskestadele. Kokkupuute korral tuleb pesta korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

4.3 Vastunäidustused

- CellCept'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Selle ravimpreparaadi kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).
- Ravimit ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi ei tohi alustada rasestumisvõimelistel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- Ravimit ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh CellCept) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguannuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnel juhul normaliseeris mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul

tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektasiate tekkest. Mõnel juhul parandas mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorseid sümptomeid. Bronhiektasiate tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Mükofenolaatmofetiiliga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud ravimi enda toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Mükofenolaatmofetiiliga ravitaval patsientidel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutada vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või ära jätta.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda mükofenolaatmofetiili annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi mükofenolaatmofetiiliga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal mükofenolaatmofetiiliga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Ravimit tuleb seedetrakti ägedate tõsiste haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Mükofenolaat on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb CellCept'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksuksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma sellise mõjuta ravimitele, nt siroliimusele, belataseptile või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Teistesse ravimrühmadesse kuuluvaid ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatusega, sest need võivad põhjustada mükofenolaadi plasmasisalduse ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5).

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

Ravimi terapeutiline jälgimine

MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega:

- lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfo proliferatiivne häire südame transplantaadiga patsientidel.
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenid südame transplantaadiga patsientidel. See kehtib alla 6-aastaste laste kohta võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega.
Mükofenolaatmofetiili saavatel lastel tuleb täisverepilti kontrollida esimese kuu jooksul üks kord nädalas, teisel ja kolmandal ravikuul kaks korda kuus ning seejärel esimese aasta jooksul üks kord kuus. Neutropeenid tekkimisel võib osutuda vajalikuks mükofenolaatmofetiiliga ravi katkestada või lõpetada.
- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.
Ravimi manustamisel ägeda raske seedetrakti haigusega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust.

Eakad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on ravim raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravimükofenolaatmofetiiliga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaatmofetiili kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitused meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiili koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiili manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiili manustamisel koos PPI-dega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimitega kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutransplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosuppressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiidid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide ja CellCept'i koostoimete kohta teada järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmise tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferaator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni

mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleb mükofenolaatmofetiili ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel järgida gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete kontratseptiivide farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0...12h}$) 18...70%. Soovitatav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt mükofenolaatmofetiili annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja $AUC_{0...12h}$ vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse mükofenolaatmofetiili manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neeru tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaatmofetiili kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Mükofenolaatmofetiil on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada ilma negatiivse rasedustesti tulemuseta, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10-päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt välikõrva arenguhäired või puudumine), väliskulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärv agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Ravim on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulasioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnunud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsuse näitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravim võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida on täheldatud uuringutes, kus ravi mükofenolaatmofetiiliga said täiskasvanud ja noorukid, või turuletulekujärgse järelevalve käigus

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Hüpomagneesemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpfosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonია	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhiektasias	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpogamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasnõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA)			
organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvajad

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiil) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalse, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja lümfotsüütide puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelger-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide

küpsuse „vasakule nihe“, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistest uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhieктаasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaskrampe, näiteks müalgiaid ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kõrvaltoimete tüüpi ja esinemissagedust hinnati pikaajalises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 33 neerutrapiantaadiga last vanuses 3...18 aastat, kellele manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili annuses 23 mg/kg kaks korda ööpäevas. Üldiselt oli ravimi ohutusprofiil nendel 33-l lapsel ja noorukil sarnane soliidorgani allogeense transplantaadiga täiskasvanutel täheldatuga.

Sarnased tähelepanekud tehti ühes teises kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 100 neerutrapiantaadiga last vanuses 1...18 aastat. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus patsientidel, kes said 600 mg/m² kuni 1 g/m² mükofenolaatmofetiili suukaudselt kaks korda ööpäevas, olid võrreldavad kaks korda ööpäevas 1 g mükofenolaatmofetiili saanud täiskasvanutel täheldatuga. Sagedamini esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte on toodud allolevas tabelis 2:

Tabel 2 Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati sagedamini uuringus, kus hinnati mükofenolaatmofetiili kasutamist 100-l neerutransplantaadiga lapsel ja noorukil (vanuse/kehapindala põhine annustamine [600 mg/m², kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas])

Kõrvaltoime (MedDRA)	< 6-aastased (n = 33)	6...11-aastased (n = 34)	12...18-aastased (n = 33)
Organsüsteemi klass			
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage (48,5%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (51,5%)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Leukopeenia	Väga sage (30,3%)	Väga sage (29,4%)	Väga sage (12,1%)
Aneemia	Väga sage (51,5%)	Väga sage (32,4%)	Väga sage (27,3%)
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage (87,9%)	Väga sage (67,6%)	Väga sage (30,3%)
Oksendamine	Väga sage (69,7%)	Väga sage (44,1%)	Väga sage (36,4%)

Piiratud alarühma andmete põhjal (st 33 patsienti 100-st) oli raske kõhulahtisuse (sage, 9,1%) ja mukokutaanse kandidiaasi (väga sage, 21,2%) esinemissagedus suurem alla 6-aastastel lastel võrreldes vanemate laste kohordiga, kus ei teatatud ühestki raske kõhulahtisuse juhust (0,0%) ja mukokutaanse kandidiaasi esinemine oli sage (7,5%).

Maksa- ja südametransplantaadiga laste kohta avaldatud meditsiinilise kirjanduse ülevaade näitab, et teatatud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus on kooskõlas lastel ja täiskasvanud patsientidel neerusiirdamise järgselt täheldatuga.

Väga piiratud turuletulekujärgsed andmed näitavad järgmiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust alla 6-aastastel patsientidel võrreldes vanemate patsientidega (vt lõik 4.4):

- lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja, eriti siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne häire südametransplantaadiga patsientidel;
- vere ja lümfisüsteemi häired, sealhulgas aneemia ja neutropeenid alla 6-aastastel südametransplantaadiga patsientidel võrreldes vanemate patsientidega ja maksa-/neerutransplantaadiga lastega;
- seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus ja oksendamine.

Alla 2-aastastel neerutransplantaadiga patsientidel võib olla suurem risk infektsioonide ja respiratoorsete kõrvaltoimete tekkeks võrreldes vanemate patsientidega. Kuid neid andmeid tuleb tõlgendada ettevaatusega väga piiratud arvu turuletulekujärgsete teatiste tõttu samade patsientide kohta, kellel on esinenud mitmeid infektsioone.

Kõrvaltoimete esinemisel võidakse kliinilisel vajadusel kaaluda ajutist annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Suure enamuse nimetatud juhtude korral kas ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist või need olid kooskõlas ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga ja neil oli soodne lõpptulemus. Kuid turuletulekujärgselt on täheldatud ka üksikuid tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas surmlõppega juht.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäära pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb mükofenolaatmofetiili manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (näiteks kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosünnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle intravenoosse manustamisega. Söömine ei mõjustanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga patsientidele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases transplantatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid selgitavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga mükofenolaadi ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või patsientidega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidel või tervete grugis, mis on

kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH $AUC_{0...12h}$ sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinevmit ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevud transplantaadi funktsiooniga patsientide grupis MFHG $AUC_{0...12h}$ keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenevda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosisse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

33 allogeense neerutransplantaadiga lapse puhul tehti kindlaks, et annus, mille puhul prognoositi sihtekspositsioonile 27,2 h·mg/l kõige lähedasemat MFH $AUC_{0...12h}$ väärtust, oli 600 mg/m², ning et hinnangulise BSA alusel arvutatud annused vähendasid isikutevahelist varieeruvust (variatsioonikoefitsient [*coefficient of variation, CV*]) ligikaudu 10% võrra. Seetõttu on annustamine BSA alusel eelistatud annustamisele kehakaalu alusel.

Farmakokineetilisi omadusi hinnati kuni 55-l neerutransplantaadiga lapsel (vanuses 1...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kuni 1 g/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas, nagu on näidatud tabelis 3 allpool. MFH AUC väärtused on laste erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Maksatransplantaadiga lastel läbi viidud avatud uuring suukaudse mükofenolaatmofetiili ohutuse, talutavuse ja farmakokineetika hindamiseks hõlmas 7 hindamiseks sobivat patsienti, kes said samaaegset ravi tsüklosporiini ja kortikosteroididega. Hinnati ekspositsiooni 58 h·µg/ml saavutamiseks prognoositavat annust stabiilsel siirdamisjärgsel perioodil. Keskmine ± SD $AUC_{0...12}$ (kohandatuna annuse 600 mg/m² suhtes) oli 47,0 ± 21,8 h·mg/l, kohandatud C_{max} oli 14,5 ± 4,21 mg/l ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni kulunud aja mediaan 0,75 tundi. Et saavutada $AUC_{0...12}$ eesmärkväärtus 58 h·mg/l hilisel siirdamisjärgsel perioodil, oleks uuringupopulatsioonis seega vaja olnud kasutada annust vahemikus 740...806 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Kui võrreldi annuse (600 mg/m²) järgi normaliseeritud MFH AUC väärtusi 12-l alla 6-aastaselt neerutransplantaadiga lapsel 9 kuud pärast siirdamist väärtustega, mis saadi 7-l maksatransplantaadiga lapsel [vanuse mediaan 17 kuud (vahemik: 10...60 kuud uuringusse kaasamise ajal)] 6. kuul ja hiljem pärast siirdamist, ilmnes, et sama annuse kasutamisel olid AUC väärtused maksatransplantaadiga lastel keskmiselt 23% väiksemad kui neerutransplantaadiga lastel. See on kooskõlas vajadusega kasutada sama ekspositsiooni saavutamiseks maksatransplantaadiga täiskasvanud patsientidel suuremat annust kui neerutransplantaadiga täiskasvanud patsientidel.

Mükofenolaatmofetiili sama annuse manustamisel transplantaadiga täiskasvanud patsientidele saavutatakse neeru- ja südametransplantaadiga patsientidel sarnane MFH ekspositsioon. Korrelatsioonis MFH ekspositsiooni tuvastatud sarnasusega neerutransplantaadiga laste ja täiskasvanute vahel vastavate heaks kiidetud annuste kasutamisel lubavad olemasolevad andmed järeldada, et soovitatud annuse kasutamisel on MFH ekspositsioon südametransplantaadiga lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Tabel 3 Keskmised arvutatud MFH farmakokineetilised näitajad vanuse ja siirdamisest kulunud aja järgi (neerutrantsplantaadiga patsiendid)

Vanuserühm (n)	Kohandatud C_{max} mg/l ^A keskmine $\pm$ SD	Kohandatud $AUC_{0...12}$ h·mg/l keskmine $\pm$ SD (CI) ^A
7. päev		
< 6 a (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8...31,9)
6...<12 a (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3...39,2)
12...18 a (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3...30,3) ^D
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2...27,8)
> 18 a (14 1)		27,2 $\pm$ 11,6
3. kuu		
< 6 a (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6...<12 a (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12...18 a (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-väärtus ^B	-	-
< 2 a ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 a (104)		50,3 $\pm$ 23,1
9. kuu		
< 6 a (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6...<12 a (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12...18 a (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-väärtus ^B	0,004	-
< 2 a ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 a (70)		53,5 $\pm$ 18,3

$AUC_{0...12h}$ = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 0-tunnist kuni 12. tunnini; CI = usaldusvahemik;
 C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; MFH = mükofenoolhape; SD = standardhälve; n = patsientide arv; a = aasta.

^A Laste vanuserühmades on C_{max} ja $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 600 mg/m² suhtes ($AUC_{0...12h}$ 95% usaldusvahemikud (CI-d) ainult 7. päeval); täiskasvanute rühmas on $AUC_{0...12h}$ väärtusi kohandatud annuse 1 g suhtes.

^B p-väärtus näitab laste kolme põhilise vanuserühma kombineeritud p-väärtusi ja on välja toodud ainult juhul, kui see on oluline ($p < 0,05$).

^C < 2-aastaste rühm on < 6-aastaste rühma alamrühm: statistilisi võrdlusi ei tehtud.

^D n = 20.

^E Ühe patsiendi kohta puudusid andmed proovivõtmise vea tõttu.

^F n = 16.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65 -aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiive kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etünnüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g päevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südameatrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g päevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitesti genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnemid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südameatrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnemid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnemid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnemid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnemid kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

Keskkonnamiski hindamine

Keskkonnamiski hindamise uuringud on näidanud, et mükofenoolhape võib ohustada veekeskkonda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CellCept tablett

mikrokristalne tselluloos
polüvidoon (K-90)
krookarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

Tableti kate

hüdroksüpropüülmetüülselluloos
hüdroksüpropüülselluloos
titaandioksiid (E171)
polüetüleenglükool 400
indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfooliumist blistrid

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

1 pappkarp sisaldab 50 tabletti (10 tk blisterpakendis)

mitmikpakendid sisaldavad 150 (3 pakendit, igas 50) tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib kujutada ohtu keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

EU/1/96/005/004 CellCept (150 (3x50) tabletti mitmikpakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

- CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
- CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber:

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

- CellCept 250 mg kapslid
- CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama teavituse programmi ja raseduse kontrollküsimustiku sisu ja formaadi, sealhulgas teabe edastamise ja levitamise viisid ning programmi muud aspektid riikliku pädeva asutusega.

Teavituse programmi eesmärk on tagada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkus teratogeensusest ja mutageensusest, rasedustestide tegemise vajadusest enne CellCept'i ravi alustamist, kontratseptsiooni kasutamise nõuetest nii mees- kui naispatsientidele ning mida teha, kui CellCept'i ravi ajal leiab aset rasedumine.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus CellCept'i turustatakse, saavad järgmise teavituspaketi kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid, kes eeldatavalt CellCept'i välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad:

- Arsti teavitusmaterjal.
- Patsiendi infopakett.

Tervishoiutöötaja teavitusmaterjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte.
- Juhend tervishoiutöötajatele.

Patsiendi infopakettis peavad sisalduma:

- Pakendi infoleht.
- Juhend patsientidele.

Teavitusmaterjalid sisaldavad järgmisi põhielemente:

Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb anda eraldi juhendid. Patsientide juhendis peab hoidma lahus meeste ja naiste mõeldud teksti. Nendes juhendites peavad olema kaetud järgmised teemad:

- Mõlema juhendi sissejuhatus teavitab lugejat, et juhendi eesmärk on informeerida neid sellest, et vältida loote kokkupuudet ravimiga ning kuidas viia miinimumini mükofenolaatmofetiiliga seotud väärarengute ja raseduse katkemise oht. Selgitatakse, et kuigi antud juhend on väga tähtis, ei anna see kogu teavet mükofenolaatmofetiili kohta ning tähelepanelikult tuleb läbi lugeda ka ravimi omaduste kokkuvõte (tervishoiutöötajad) ja ravimiga kaasasolev pakendi infoleht (patsiendid).
- Taustateave mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta inimestel. See lõik sisaldab olulist taustateavet mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta. See annab ka üksikasjalikku teavet riski olemuse ja suurusjärgu kohta kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes toodud informatsiooniga. Selles lõigus sisalduv teave aitab riskist õigesti aru saada ja põhjendab raseduse vältimise meetmete vajalikkust. Juhendid peavad ära märkima ka selle, et patsiendid ei tohi seda ravimit anda ühelegi teisele inimesele.
- Patsientide nõustamine: selles lõigus rõhutatakse igakülgse, informatiivse ja jätkuva dialoogi tähtsust patsiendi ja tervishoiutöötaja vahel mükofenolaatmofetiiliga seotud rasedusriskide ja vastavate riski minimeerimise meetmete, kaasa arvatud alternatiivsete ravivõimaluste kohta, kui see on asjakohane. Esile tõstetakse raseduse planeerimise vajadust.
- Vajadus vältida loote kokkupuudet ravimiga: kontratseptsiooni kasutamise nõuded fertiilses eas patsientidele enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. Selgitatakse kontratseptsiooni kasutamise nõudeid seksuaalselt aktiivsetele meespatsientidele (kaasa arvatud vasektoomia läbinud meestele) ning raseduda võivatele naistele. Selgelt tuuakse välja kontratseptsiooni kasutamise vajadus enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi, sealhulgas üksikasjalik teave kontratseptsiooni kasutamise kestuse kohta pärast ravi lõpetamist.

Lisaks peab naistele suunatud tekst selgitama rasedustestidega seotud nõudeid enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist ja ravi ajal; sealhulgas teavet selle kohta, et enne ravi alustamist tehtud kaks rasedustesti peavad andma negatiivse vastuse, samuti nende testide ajastuse tähtsuse kohta. Selgitatakse ka järgnevate rasedustestide vajadust ravi ajal.

- Nõuanne, et patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Peale selle ei tohi mehed doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist.
- Nõuanded selle kohta, mida teha raseduse ilmnemisel või selle kahtluse korral ravi ajal või vahetult pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõppu. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei lõpetaks mükofenolaatmofetiili kasutamist, vaid võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga. Selgitatakse, et

individuaalsel kasu ja riski hinnangul põhinev õige tegevuskava määratakse kindlaks juhupõhiselt raviarsti ja patsiendi vahelise arutelu tulemusena.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit
300 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

cellcept 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND MITMIKPAKENDILE (SH SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 300 (3 pakendit, igas 100) kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

cellcept 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

cellcept 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 250 mg kapslid
mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka polüsorbaat 80, sidrunhapet, vesinikkloriidhapet ja naatriumkloriidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
4 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult intravenoosse infusiooni teel manustamiseks
Enne kasutamist tuleb lahus valmistada ja lahjendada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida infusioonilahuse sattumist nahale

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 3 tundi

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
mükofenolaatmofetiil
Ainult intravenoosseks infusiooniks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris
5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.
Valmis suspensiooni kasutatav kogus on 160...165 ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka aspartaami (E951) ja metüülparahüdroksübensoaati (E218).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

1 pudel, 1 pudeliadapter ja 2 suusüstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne pärast lahustamist

Enne kasutamist pudelit tugevasti loksutada

Soovitavalt peaks apteeker suspensiooni enne patsiendile väljastamist valmis segama

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida lahustamata pulbri sissehingamist ja nahale sattumist
Vältida valmis suspensiooni sattumist nahale

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 2 kuud

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 1 g/5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili 110 g suukaudse suspensiooni pulbris
5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED

Sisaldab ka aspartaami (E951) ja metüülparahüdroksübensoaati (E218).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne pärast lahustamist

Enne kasutamist pudelit tugevasti loksutada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida lahustamata pulbri sissehingamist ja nahale sattumist
Vältida valmis suspensiooni sattumist nahale

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 2 kuud

Kasutada enne

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Tablette mitte purustada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISPAKEND (SH SININE RAAM)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 150 (3 pakendit, igas 50) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Tablette mitte purustada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

cellcept 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Tablette mitte purustada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tablette tuleb käsitseda ettevaatusega

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/005/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

cellcept 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CellCept 500 mg tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CellCept 250 mg kõvakapslid mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili:

- see kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni täiskasvanutel ja lastel, kellele on siirdatud:
- neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid. Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasestumisvastane kaitse, rasedus ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

Päikesekiirguse mõju

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Kapslid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele.

Kui te ei ole seoses oma lapse raviga milleski kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja CellCept

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse mao happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral

- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

CellCept koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teie kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstuaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

CellCept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CellCept'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 8 kapslit (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

Lapsed

- Kapslid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Soovitatav säilitusannus on samuti 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguannus 2 g). Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel.

Südamesiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Kapslid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguannus 3 g).

Maksasiirdamine

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Kapslid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguannus 3 g).

Ravimi manustamine

Neelake kapslid alla koos klaasitäie veega

- Ärge poolitage ega purustage kapsleid
- Ärge võtke kapslit, mis on katki või avatud.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks silma või suhu.

- Kui see juhtub, loputage rohke puhta veega.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate CellCept'i võtta

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate CellCept'i võtmise

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

Sagedamini esinevad probleemid

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Nakkuste vastu võitlemine

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihasvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvajad, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krambid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, südametegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CellCept'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CellCept sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on:
 - CellCept kapslid: modifitseeritud maisitärklis, kroskarmelloosnaatrium, polüvidoon (K-90), magneesiumstearaat (vt lõik 2 „CellCept sisaldab naatriumi“).
 - kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid, šellak.

Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu

- CellCept kapslid on pikliku kujuga, üks pool sinist ja teine pruuni värvi. Kapsli kaanele on musta värviga trükitud „CellCept 250“ ja kapsli kehale „Roche“.
- Karbis on 100 või 300 kapslit (10 kapslit sisaldavates blisterpakendites) või mitmikpakend, mis sisaldab 300 (3 pakendit, igas 100) kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
(See Ireland)

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i kasutamist
3. Kuidas CellCept'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Ravimi ettevalmistamine

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili:

- see kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni, kui on siirdatud:
- neer või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne CellCept'i kasutamist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

CellCept'i ei tohi kasutada

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe, polüsorbaat 80 või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit kasutage. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Päikesekiirguse mõju

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Ärge manustage seda ravimit lastele, sest infusioonide ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja CellCept

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'iga ravi alustamist teavitama oma arsti või meditsiiniõde sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimist:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi

arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge kasutage CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

CellCept sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 25 mg polüsorbaati 80 ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

CellCept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CellCept'i kasutatakse

CellCept'i manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde haiglas. Ravimit manustatakse aeglase veeniinfusiooni teel.

Kui palju ravimit manustada

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 24 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 2 g ravimit, mis manustatakse kahe eraldi annusena.
- Hommikul manustatakse 1 g ja õhtul 1 g.

Maksasiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse nii kiiresti kui võimalik pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ravimit manustatakse vähemalt 4 päeva.
- Ööpäevane annus on 2 g ravimit, mis manustatakse kahe eraldi annusena.
- Hommikul manustatakse 1 g ja õhtul 1 g.
- Ravimi suukaudset manustamist alustatakse kohe, kui te olete võimeline neelama.

Ravimi ettevalmistamine

Ravim on pulbri kujul. Enne kasutamist tuleb see segada glükoosiga. Arst või meditsiiniõde valmistab ravimi ette ja manustab teile. Nad järgivad lõigus 7 „Ravimi ettevalmistamine“ toodud juhiseid.

Kui teile manustatakse CellCept'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te arvate, et teile manustatud liiga palju ravimit, pöörduge koheselt arsti või meditsiiniõde poole.

Kui CellCept'i annus jääb vahele

Kui CellCept'i annus jääb vahele, manustatakse see niipea kui võimalik. Edasi jätkub ravi tavalistel aegadel.

Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise

Ärge lõpetage CellCept'i kasutamist enne, kui arst on seda teile öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurenenud risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu arsti või meditsiiniõega, kui te märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

Sagedamini esinevad probleemid

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Nakkuste vastu võitlemine

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) kasutajatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihasvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvajad, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krampid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, verehüübed, südametegevuse kiirenemine,
- veresoonte valu, punetus ja turse infusioonikohas.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CellCept'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalidel pärast „EXP“.
- Infusioonilahuse konsentraadi pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud lahus: hoida temperatuuril 15 °C...30 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CellCept sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
Üks viaal sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on: polüsorbaat 80, sidrunhape, vesinikkloriidhape, naatriumkloriid (vt lõik 2 „CellCept sisaldab naatriumi“).

Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu

- CellCept on valge kuni valkjas pulber 20 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, millel on halli värvi butüülkummist kork ja alumiiniumkattega äratõmmatav plastkaas.
- Ettevalmistatud lahus on kergelt kollakas.
- Pakendis on 4 viaali.

7. Ravimi ettevalmistamine

Manustamisviis ja –tee

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber ei sisalda antibakteriaalset säilitusainet, mistõttu tuleb lahus valmistada ja lahjendada aseptilistes tingimustes.

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri mõlema viaali sisu lahustatakse 14 ml 5% veenisisesse glükoosilahusega. Lõppkontsentratsiooni 6 mg/ml saamiseks tuleb saadud lahust edasi lahjendada 5% veenisisesse glükoosilahusega. See tähendab, et 1 g mükofenolaatmofetiili annuse saamiseks tuleb kahe viaali sisu (ligikaudu 2 x 15 ml) lahjendada 140 ml 5% veenisisesse glükoosilahusega. Kui infusioonilahust ei valmistata vahetult enne manustamist, tuleb selle manustamist alustada 3 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist ja lahjendamist.

Vältige valmis lahuse sattumist silma.

- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.

Vältige valmis lahuse sattumist nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

CellCept 500 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber on mõeldud ainult veeniinfusiooni teel manustamiseks. Infusiooni kiirus peab vastama 2-tunnisele manustamisperioodile.

CellCept'i veenisisesest lahust ei tohi mitte ühelgi juhul manustada veenisiseselt kiire või boolussüstena.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CellCept 1 g/5 ml suukaudse suspensiooni pulber mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili:

- see kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni täiskasvanutel ja lastel, kellele on siirdatud:
- neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid. Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasestumisvastane kaitse, rasedus ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu.
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks.
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand.
- kui teil on harvaesinev ainevahetushaigus, mida nimetatakse „fenüülketonuuriaks“ ja mida esineb perekonniti.
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

Päikesekiirguse mõju

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Ärge andke seda ravimit alla 1 aasta vanustele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

Kui te ei ole seoses oma lapse raviga milleski kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja CellCept

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks

- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks
- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

CellCept koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teie kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
 - teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
 - te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.
- Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatakse sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

Oluline teave mõningate CellCept'i koostisosade suhtes

- CellCept sisaldab aspartaami. Kui teil on harvaesinev ainevahetushaigus, mida nimetatakse „fenüülketonuuriaks“, rääkige sellest oma arstile enne ravimi võtma hakkamist.
- CellCept sisaldab sorbitooli (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu või ei ole võimeline seedima teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

CellCept sisaldab metüülparahüdroksübensoaati

Ravim sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

CellCept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CellCept'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 10 ml suspensiooni (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 5 ml suspensiooni hommikul ja 5 ml suspensiooni õhtul.

Lapsed (vanuses 1 kuni 18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Soovitatav säilitusannus on samuti 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 2 g või suukaudse suspensioonina 10 ml). Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel.

Südamesiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 15 ml suspensiooni (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 7,5 ml suspensiooni hommikul ja 7,5 ml suspensiooni õhtul.

Lapsed (vanuses 1 kuni 18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g või suukaudse suspensioonina 15 ml).

Maksasiirdamine

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 15 ml suspensiooni (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 7,5 ml suspensiooni hommikul ja 7,5 ml suspensiooni õhtul.

Lapsed (vanuses 1 kuni 18 aastat)

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g või suukaudse suspensioonina 15 ml).

Ravimi ettevalmistamine

Ravim on pulbri kujul. Enne kasutamist tuleb pulber segada puhastatud veega. Tavaliselt valmistab suspensiooni apteeker. Kui peate seda ise tegema, lugege lõiku 7 „Ravimi ettevalmistamine“.

Ravimi manustamine

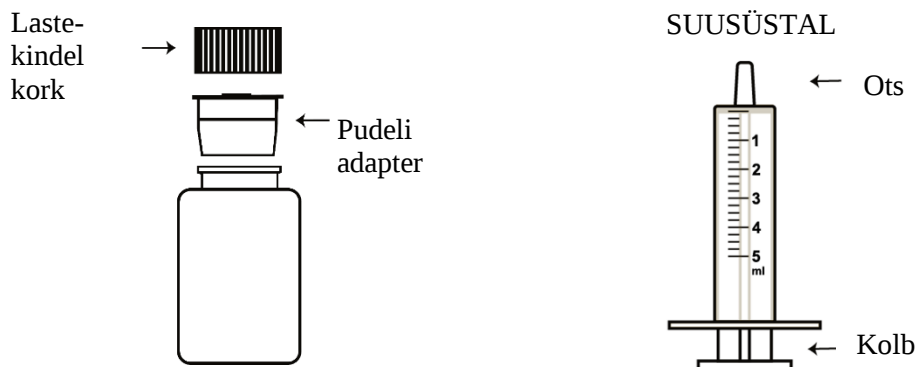
Annuse mõõtmiseks on vaja kasutada suusüstalt ja pudeliadapterit, mis on ravimiga kaasas.

Vältige kuiva pulbri sissehingamist. Samuti vältige selle sattumist nahale, suhu või ninna. Vältige valmis ravimi sattumist silma.

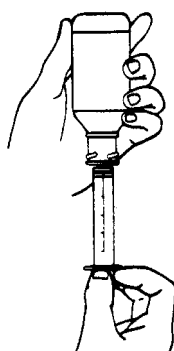
- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.

Vältige valmis ravimi sattumist nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.



1. Loksutada suletud pudelit enne kasutamist tugevasti 5 sekundit.
2. Eemaldada lastekindel kork.
3. Võtke suusüstal ja suruge kolb suusüstla otsa suunas lõpuni alla.
4. Seejärel sisestada suusüstla ots pudeliadapteri avausse.
5. Pöörata pudel ja suusüstal koos tagurpidi (vt joonis allpool).



6. Tõmmata kolbi aeglaselt väljapoole. Jätkata tõmbamist, kuni suusüstlasse on väljutatud soovitud kogus ravimit.
 7. Pöörata pudel koos suusüstlaga õigetpidi. Hoides kinni suusüstla silindrist, eemaldada suusüstal ettevaatlikult pudeliadapteri küljest. Pudeliadapter peab jääma pudeli külge. Viige suusüstla ots otse suhu ja neelake ravim alla. **Ärge** segage ravimit enne neelamist ühegi teise vedelikuga. Sulgege pudel pärast kasutamist lastekindla korgiga.
 8. Vahetult pärast manustamist – võtke suusüstal osadeks lahti ja loputage voolava kraanivee all. Lasta enne järgmist kasutamiskorda õhu käes kuivada.
- Ärge** suusüstalt keetke. **Ärge** kasutage puhastamiseks lahusteid sisaldavaid lappe. **Ärge** kasutage rätte või lappe kuivatamiseks.

Kui mõlemad suusüstlad lähevad kaduma või saavad rikutud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Nad ütlevad teile, kuidas ravimi võtmist jätkata.

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate CellCept'i võtta

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

Sagedamini esinevad probleemid

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Nakkuste vastu võitlemine

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihasvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohtis, nahakasvajad, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,
- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krampid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, südametegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CellCept'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast „EXP“.
- Valmis suspensiooni kõlblikkusaeg on 2 kuud. Mitte kasutada suspensiooni pärast selle kõlblikkusaja lõppemist.
- Suukaudse suspensiooni pulber: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Valmis suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CellCept sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
Üks pudel sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on sorbitool, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumtsitraat, sojaoa letsitiin, puuviljasegu maitselisand, ksantaankummi, aspartaam* (E951), metüülparahüdroksübensoaat (E218), veevaba sidrunhape. Palun lugege ka „Oluline teave mõningate CellCept'i koostisosade suhtes“ ja „CellCept sisaldab naatriumi“ lõigus 2.
- * sisaldab 2,78 mg fenüülalaniini 5 ml suspensiooni kohta.

Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu

- Üks pudel 110 g suukaudse suspensiooni pulbriga sisaldab 35 g mükofenolaatmofetiili.
Valmistada suspensioon 94 ml puhastatud veega. Valmis suspensiooni kogus on 175 ml, millest kasutatav kogus on 160...165 ml. 5 ml valmis suspensiooni sisaldab 1 g mükofenolaatmofetiili.
- Kaasas on pudeliadapter ja 2 suusüstalt.

7. Ravimi ettevalmistamine

Tavaliselt valmistab suspensiooni apteeker. Kui peate seda ise tegema, järgige allpool toodud juhiseid: Vältige kuiva pulbri sissehingamist. Samuti vältige selle sattumist nahale, suhu või ninna.

Vältige valmis ravimi sattumist silma.

- Kui see juhtub, loputage silmi puhta veega.

Vältige valmis ravimi sattumist nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

1. Koputada suletud pudeli põhjale mitu korda, et pulber vabaneks.
2. Gradueeritud silindris mõõta valmis 94 ml puhastatud vett.
3. Lisada ligikaudu pool puhastatud vee kogusest pudelisse.
 - Seejärel loksutada suletud pudelit tugevasti ligikaudu 1 minut.
4. Lisada ülejäänud vesi.
 - Seejärel loksutada suletud pudelit tugevasti veel ligikaudu 1 minut.
5. Eemaldada lastekindel kork ja vajutada pudeliadapter pudelikaela.
6. Sulgeda lastekindel kork kindlalt.
 - See kindlustab pudeliadapteri ja lastekindla korgi õige asetuse.
7. Kirjutada pudeli etiketile valmis ravimi aegumistähtaeg.
 - Valmis ravimi kõlblikkusaeg on 2 kuud.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CellCept 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist
3. Kuidas CellCept'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CellCept'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CellCept ja milleks seda kasutatakse

CellCept sisaldab mükofenolaatmofetiili:

- see kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „immunosupressantideks“.
- CellCept'i kasutatakse, et pärssida organismi äratõukereaktsiooni täiskasvanutel ja lastel, kellele on siirdatud:
- neer, süda või maks.
- CellCept'i peab kasutama koos teiste ravimitega:
- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne CellCept'i võtmist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

CellCept'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase.

- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasestumisvastane kaitse, rasedus ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne CellCept'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CellCept'iga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab CellCept'i.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne CellCept'iga ravi alustamist otsekohe nõu oma arsti või apteekriga.

Päikesekiirguse mõju

CellCept nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle tagajärjel suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka pea, kaela, käed ja jalad
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Tabletid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele.

Kui te ei ole seoses oma lapse raviga milleski kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja CellCept

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, näiteks taimsete ravimite kohta. See on vajalik sellepärast, et CellCept võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada CellCept'i toimet.

Eriti peab enne CellCept'i võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid – kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni
- kolestüramiin – kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid – kasutatakse happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral
- fosfaate siduvad preparaadid – kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks

- antibiootikumid – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- isavukonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- telmisartaan – kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks.

Vaktsiinid

Kui teil on vaja lasta ennast CellCept'i kasutamise ajal (elusvaktsiiniga) vaktsineerida, rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine teile võib manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada CellCept'i ravi ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

CellCept koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi CellCept'iga.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate CellCept'i ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate CellCept'i võtmist;
- kogu CellCept'i ravi jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate CellCept'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse CellCept'i kasutavatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast CellCept'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.

- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski CellCept'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke CellCept'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CellCept mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

CellCept sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CellCept'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 4 tabletti (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul.

Lapsed

- Tabletid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.

- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Soovitatav säilitusannus on samuti 600 mg/m² kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 2 g). Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel.

Südamesiirdamine

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Tabletid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g).

Maksasiirdamine

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene CellCept'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Tabletid sobivad ainult lastele, kes on võimelised neelama tahket ravimit ilma lämbumisohuta. Seetõttu tohib ravimit kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Lapse arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitatav algannus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Annus tuleb määrata individuaalselt arsti kliinilise hinnangu alusel. Kui see on hästi talutav, võib annust vajadusel suurendada 900 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane koguanus 3 g).

Ravimi manustamine

- Neelake tabletid alla koos klaasitäie veega.
- Ärge poolitage ega purustage tablette.

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate CellCept'i rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate CellCept'i võtta

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate CellCept'i kasutamise

Ärge lõpetage CellCept'i võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil tekib lööve, näo, huulte, keele või kõri turse koos hingamisraskusega – teil võib olla tekkinud raske allergiline reaktsioon ravimi suhtes (nt anafülaksia, angioödeem).

Sagedamini esinevad probleemid

Sagedamini esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, vere valge- või punaliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Nakkuste vastu võitlemine

CellCept vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkuste vastu võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju-, naha-, suu-, seedetrakti-, kopsu- ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosupressandid) võtjatele on väga väikesel arvul CellCept'i saavatel patsientidel tekkinud lümfisüsteemi kasvaja või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liigese- või lihasvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvaja, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid,
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik,
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks,

- maksafunktsiooni häire,
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus,
- värisemine, lihasspasmid, krambid,
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, südametegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit,
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde,
- nina kõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kaalulangus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel (eriti alla 6-aastastel) võivad suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel tekkida mõned kõrvaltoimed, sealhulgas kõhulahtisus, oksendamine, infektsioonid, vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, ning võimalik on ka lümfikoe- või nahavähi teke.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CellCept'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CellCept õhukese polümeerikattega tablett sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.
- Abiained on:
 - CellCept tabletid: mikrokristalne tselluloos, polüvidoon (K-90), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „CellCept sisaldab naatriumi“).
 - Tableti kate: hüdroksüpropüülmetüülselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, titaandioksiid (E171), polüetüleenglükool 400, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), punane raudoksiid (E172).

Kuidas CellCept välja näeb ja pakendi sisu

- CellCept tabletid on lillat värvi ja ovaalse kujuga. Tablettide ühele küljele on graveeritud „CellCept 500“ ja teisele „Roche“.
- Pakendis 50 (10 tabletiga blisterpakendid) või mitmikpakendis 150 (3 pakendit, igas 50) tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.