

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CellCept 250 mg kapsulas.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

CellCept kapsulas: iegarenas, zilā/brūnā krāsā, apzīmētas ar melnu uzrakstu “CellCept 250” uz kapsulas vāciņa un “Kompānijas logo” uz kapsulas korpusa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

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

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Lietošana nieres transplantācijas gadījumā:

Pieaugušie: CellCept sākumdeva jālieto iekšķīgi 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nieres transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Bērniem un pusaudžiem (2 – 18 gadu vecumā): ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). CellCept kapsulas drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m<sup>2</sup>, CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m<sup>2</sup>, CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt apakšpunktu 4.8.) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Bērni (< 2 gadiem): ir maz datu par drošību un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

#### Lietošana sirds transplantācijas gadījumā:

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

Bērni: nav datu par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

#### Lietošana aknu transplantācijas gadījumā:

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

**Bērni:** nav datu par lietošanu bērniem pēc aknu pārstādīšanas.

**Vecāka gadagājuma pacienti ( $\geq 65$  g.):** ieteicamā deva vecāka gadagājuma pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

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

**Lietošana smagas pakāpes aknu darbības traucējumu gadījumā:** pacientiem ar pārstādītu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

### 4.3 Kontrindikācijas

Lietojot CellCept, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Tādēļ CellCept kontrindicēts pacientiem ar palielinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu vai mikofenolskābi.

CellCept kontrindicēts sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

Informāciju par lietošanu grūtniecības laikā un kontracepcijas nepieciešamību skatīt apakšpunktu 4.6.

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Pacientiem, kuri lieto CellCept, jāzin, ka jebkādas infekcijas, negaidītu asinsizplūdumu, asiņošanas un kaulu smadzeņu nomākuma citu izpausmju gadījumā nekavējoties jāziņo ārstam.

Pārmērīgs imūnsistēmas nomākums var palielināt jutību pret infekcijām, arī oportūnistiskām, letālām infekcijām un sepsi (skatīt apakšpunktu 4.8.).

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

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

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

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

CellCept neiesaka ordinēt kopā ar azatiopīnu, jo to vienlaikus lietošana nav pētīta.

Ņemot vērā holestiramīna izraisīto ievērojamo MPA AUC samazināšanos, CellCept jālieto uzmanīgi kopā ar medikamentiem, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo iespējama CellCept efektivitātes pavājināšanās.

Risks: mikofenolāta mofetila lietderība kombinācijā ar takrolimu vai sirolimu nav noskaidrota (skatīt arī apakšpunktu 4.5.).

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

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

Antacīdie līdzekļi, kas satur magnija un alumīnija hidroksīdu: lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar antacīdiem līdzekļiem, tā uzsūkšanās samazinās.

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

Medicīniskie produkti, kas ietekmē enterohepātisko cirkulāciju: piesardzīgi jālieto medicīniskie produkti, kas ietekmē enterohepātisko cirkulāciju, jo tās var samazināt CellCept efektivitāti.

Ciklosporīns A: mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar ciklosporīnu, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30%.

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

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: nav novērota vienlaicīgi lietota CellCept ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku un farmakodinamiku (skatīt apakšpunktu 5.2).

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

Sirolims: pacientiem ar nieres transplantātu vienlaicīga CellCept un CsA lietošana samazināja MPA iedarbību par 30 – 50%, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma sirolima un tādu pašu devu CellCept kombināciju (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

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

Trimetoprimis/sulfametoksazols: nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

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

Takrolims: aknu transplantāta saņēmējiem, kam sāka CellCept un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, CellCept aktīvā metabolīta, AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas CellCept devas (1,5 g divreiz dienā).

Tomēr pacientiem, kuriem pārstādīta niere, CellCept neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

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

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

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Nav ieteicams sākt ārstēšanu ar CellCept, pirms nav noskaidrots, ka nav grūtniecības. Pirms sākt terapiju ar CellCept, ārstēšanas laikā, kā arī 6 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu 4.5). Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Nav ieteicama CellCept lietošana grūtniecības laikā, tas rezervējams gadījumiem, kad nav iespējams izvēlēties piemērotāku ārstēšanas veidu. CellCept grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. Dati par CellCept lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Ir ziņojumi par iedzimtām krolībām, tai skaitā ams attīstības traucējumiem, t.i. patoloģiski veidota vai iztrūkstosa ārējā/ vidusauss to pacientu bērniem, kuri grūtniecības laikā pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombinētai terapijai. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila blakusparādībām zīdāinim, CellCept lietošana nav ieteicama sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

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

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

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

##### Klīniskos pētījumos novērotas šādas blakusparādības:

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

##### Ļaundabīgi jaunveidojumi:

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

##### Oportūnistiskās infekcijas:

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

##### Bērni un pusaudži (2-18 gadu vecumā):

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

##### Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.):

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

##### Citas blakusparādības:

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

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

Blakusparādības sakārtotas pa orgānu sistēmām pēc to sastopamības biežuma, izmantojot sekojošu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 10\%$ ); bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt no pieejamās informācijas). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

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

traucējumi	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tūska, drudzis, drebuļi, sāpes, slikta pašsajūta, astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis, hiperurikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, svara samazināšanās

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

Pēcregistrācijas periodā novērotās blakusparādības:

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

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

Ar imūnsupresiju saistīti traucējumi: nopietna, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciозs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Novērota agranulocitoze ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) un neitropēnija, tādēļ pacientus, kuri lieto CellCept, ieteicams regulāri uzraudzīt (skatīt apakšpunktu 4.4). Ir atsevišķi ziņojumi par aplastiskas anēmijas un kaulu smadzeņu nomākuma gadījumiem, daži no kuriem bija letāli pacientiem, kuri lietojuši CellCept

Paaugstinātas jutības reakcijas: ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

Iedzimtas slimības: sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu 4.6.

## 4.9 Pārdozēšana

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

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

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods L04AA06.

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir spēcīgs, selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks inozīna monofosfāta dehidrogenāzes inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neieklājoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no

purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka CellCept imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94%, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar pārstādītu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA  $C_{max}$  uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

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

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze, veidojot farmakoloģiski neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG).

Neliels daudzums preparāta (< 1% devas) MPA veidā izdalās urīnā. Lietojot iekšķīgi, ar radioizotopiem iezīmētais mikofenolāta mofetils pilnībā izdalījās, 93% lietotās devas izdalījās urīnā un 6% - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87%) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

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

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

### Nieru darbības traucējumi:

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

### Aizkavēta pārstādītās nieres darbība:

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

### Aknu darbības traucējumi:

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

### Bērniem un pusaudžiem (2 – 18 gadu vecumā):

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem ar pārstādītu nieri, kas saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar pārstādītu nieri, kas saņem CellCept 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi

### Gados vecāki pacienti (> 65 g.v.):

CellCept farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem pacientiem nav formāli novērtētas.

### Perorālie kontracepcijas līdzekļi:

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

## **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

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

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

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

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

Skatīt apakšpunktu 4.6.



## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

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

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

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

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā  
<http://www.emea.europa.eu/>