

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 nierēs, sirds vai aknu transplantācijas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar CellCept var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

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

Bērni un pusaudži (2 – 18 gadu vecumā): ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). CellCept kapsulas drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m². Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m², CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m², CellCept kapsulas drīkst parakstīt devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 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 (≥ 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 m²), 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 paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu vai mikofenolskābi.

CellCept kontrindicēts sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur medicīnisko preparātu kombinācijas, to vidū CellCept, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 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, jāzina, ka jebkādas infekcijas, negaidītu asinsizplūdumu, asiņošanas un kaulu smadzeņu nomākuma citu izpausmju gadījumā nekavējoties jāziņo ārstam.

Pacientiem, kas saņem imūnsupresantus, tai skaitā CellCept, ir palielināts oportūnistisko (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju) infekciju, letālu infekciju un sepses risks (skatīt apakšpunktu 4.8). Starp oportūnistiskām infekcijām ir ar BK vīrusu saistīta nefropātija un ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla leukoencefalopātija (PML). Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliemstāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem.

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 neutropēnija (absolūtais neitrofilu skaits $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), CellCept lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

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

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar CellCept vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu 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 Kellijs-Zigmillera (*Kelley-Seegmiller*) sindromu.

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

Ņemot vērā holestiramīna izraisīto ievērojamo MPA AUC samazināšanos, CellCept jālieto uzmanīgi kopā ar zālēm, 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 paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

Antacīdie līdzekļi, 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 preparāti, kas ietekmē enterohepātisko cirkulāciju: piesardzīgi jālieto medicīniskie preparāti, 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. Pacienti 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: veseliem 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.

Ciprofloksacīns un amoksicilīns kopā ar klavulānskābi: ziņots par MPA koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50 % pacientiem ar nieres transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc to lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust. Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MPA ietekmes pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, CellCept deva parasti nav jāmaina.

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 kromosomām, tai skaitā aseptiskām traucējumiem, t.i. patoloģiski veidota vai iztrūkstosa ārējā/ vidusauss to pacientu bērniem, kuri grūtniecības laikā pakļauti CellCept un citu imūnsupresantu kombinētai terapijai. Ir ziņojumi par spontāno abortu gadījumiem pacientēm, kuras saņēmušas CellCept. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

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 preparātu 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/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g CellCept divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju

saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, 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 ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); 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 infestācijas	Ļoti bieži	Sepse, kuņģa-zarnu trakta kandidoze, urīnceļu infekcija, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>
	Bieži	Pneimonija, gripa, respiratoras infekcijas, elpceļu kandidoze, kuņģa-zarnu trakta infekcija, kandidoze, gastroenterīts, infekcija, bronhīts, faringīts, sinusīts, ādas sēnīšu infekcija, ādas kandidoze, vaginālā kandidoze, rinīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas vēzis, ādas labdabīgs audzējs
Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija
	Bieži	Pancitopēnija, leukocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Acidoze, hiperkaliēmija, hipokaliēmija, hiperglikēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperholesterīnēmija, hiperlipidēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija, podagra, anoreksija
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Uzbudinājums, apjukums, depresija, nemiers, patoloģiska domāšana, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Krampji, hipertonijs, trīce, miegainība, miastēnijas sindroms, reibonis, galvas sāpes, parestēzija, dispepsija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hipotensija, hipertensija, vazodilatācija

Orgānu sistēma		Blakusparādības
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes 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 žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Hepatīts, dzelte, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Ādas hipertrofija, izsitumi, akne, alopecija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	-
	Bieži	Nieru darbības vājināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas 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, svāra samazināšanās

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

Pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības

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

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

Ar imūnsupresiju saistīti traucējumi: nopietna, dzīvībai bīstama infekcija, arī meningīts, infekciozs endokardīts, tuberkuloze un atipiska mikobaktēriju infekcija. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiempacientiem, kas saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā CellCept.

Novērota agranulocitoze ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) un neutropēnija, 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.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi: pacientiem, kuri ārstēti ar CellCept, aprakstīti izolētas sarkano asins šūnu aplāzijas (*pure red cell apalsia - PRCA*) gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.4).

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

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 pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošības aprakstam..

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 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, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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 arolestiramīna 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/1,73m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veselīgiem 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 veselīgiem 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 transplantācijas 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 paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. CellCept deva nav jākorrigē.

Aknu darbības traucējumi

Brīvpātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz 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.

Bērni un pusaudži (2 – 18 gadu vecumā)

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem ar pārstādītu nieri, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar 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 kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2 – 3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}).

par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

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

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

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kropļības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg /dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un 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.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

CellCept kapsulas:
preželatinizēta kukurūzas ciete,
nātrija kroskarmeloze,
polividons (K-90),
magnija stearāts.

Kapsulas apvalks:
želatīns,
indigokarmīns (E132),
dzeltenais dzelzs oksīds (E172),

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