

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas (kapsulas).

Kapsulas korpuss ir gaiši brūns, uz tā ar melnu tinti pa asi iedrukāts cipars „250”. Kapsulas vāciņš ir gaiši zils, necaurspīdīgs, uz tā ar melnu tinti pa asi iedrukāts „M”

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var uzsākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicamā deva ir 1 g divas reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediatriskā populācija no 2 līdz 18 gadu vecumam

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Kapsulas drīkst ordinēt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m².

Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m², mikofenolāta mofetila kapsulas drīkst ordinēt devā 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m², mikofenolāta mofetila kapsulas drīkst ordinēt devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Tā kā šajā vecuma grupā dažas nevēlamās blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediatriskā populācija < 2 gadiem

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

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacienti pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

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

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Smagi pakāpes aknu darbības traucējumi

Pacienti ar transplantētu nieri un smagu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem ar transplantētu sirdi, kuriem ir smaga parenhimatoza aknu slimība, nav pieejami.

Ārstēšana tremes epizodes laikā

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (MFS). Nieres transplantāta atgrūšana neietekmē MFS farmakokinētisko īpašību pārmaiņas: nav nepieciešama Myfenax devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Myfenax devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

Pediātriskā populācija

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

skalot ar tīru ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

Myfenax nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot Myfenax, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Myfenax nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū Myfenax, ir paaugstināts limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētu zāļu lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, ieteicams izvairīties no saules un ultravioleto (UV) staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantus, tai skaitā Myfenax, ir paaugstināts oportūnistisko (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju) infekciju, letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresantiem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt smagus vai letālus stāvokļus, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

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

Publicēti ziņojumi par bronhektāzes rašanos pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem mikofenolāta mofetila nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanos. Bronhektāzes risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par

intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

Asinis un imūnā sistēma

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

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar Myfenax. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Myfenax lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantāta saņēmēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbība

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

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

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

Papildu piesardzība

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

Papildviela

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MFSG (MFS fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās

nedaudz (MFSG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MFSG 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 palielināties abu šo vielu koncentrācija.

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

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

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

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt mikofenolāta mofetila efektivitāti.

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

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

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MFS biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MFS glikuronizāciju, var izmainīties MFS iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar mikofenolāta mofetilu, ieteicams ievērot piesardzību.

Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MFS iedarbības ($AUC_{0-\infty}$) palielināšanos par 35%.

Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un mikofenolāta mofetila lietošana izraisīja MFS koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MFS elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai nevēlamo blakusparādību raksturojumu ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta mofetila un intravenozas ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz mikofenolāta mofetila un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo zāļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MFSG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MFS farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, mikofenolāta mofetila devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus lieto Myfenax un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ieteikumi par ganciklovīra devu un pacienti rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota mikofenolāta mofetila ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga mikofenolāta mofetila un rifampicīna lietošana samazināja MFS iedarbību (AUC_{0-12h}) par 18 – 70%. Ieteicams kontrolēt MFS iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot Myfenax devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

Sevelamers

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

Takrolims

Aknu transplantāta pacientiem, kuriem sāka mikofenolāta mofetila un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MFS, mikofenolāta mofetila aktīvā metabolīta AUC un C_{max} . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas mikofenolāta mofetila devas (1,5 g divreiz dienā [no rīta un vakarā]). Nieru transplantāta pacientiem, mikofenolāta mofetils neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

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

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

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, Myfenax ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

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

Fertilitāte

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 ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās

iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mikofenolāta mofetils mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Mikofenolāta mofetils var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mikofenolāta mofetila lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|---|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | Biežums | Biežums | Biežums |
| Infekcijas un infestācijas | | | |
| Bakteriālas infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Sēnīšu infekcijas | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Protozoju infekcijas | Retāk | Retāk | Retāk |
| Vīrusu infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi) | | | |
| Labdabīgs ādas jaunveidojums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Limfoma | Retāk | Retāk | Retāk |
| Limfoproliferatīvi traucējumi | Retāk | Retāk | Retāk |
| Jaunveidojums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ādas vēzis | Bieži | Retāk | Bieži |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | |
| Anēmija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija | Retāk | Retāk | Retāk |
| Kaulu smadzeņu mazspēja | Retāk | Retāk | Retāk |
| Ekhimoze | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Leikocitoze | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Leikopēnija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Pancitopēnija | Bieži | Bieži | Retāk |
| Pseidolimfoma | Retāk | Retāk | Bieži |
| Trombocitopēnija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | | | |
| Acidoze | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hiperholesterinēmija | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hiperglikēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hiperkaliēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hiperlipidēmija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hipokalcēmija | Bieži | Ļoti bieži | Bieži |
| Hipokaliēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipomagnēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipofosfatēmija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži |
| Hiperurikēmija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Podagra | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Samazināta ķermeņa masa | Bieži | Bieži | Bieži |
| Psihiskie traucējumi | | | |
| Apjukums | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Depresija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Bezmiegs | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Uzbudinājums | Retāk | Bieži | Ļoti bieži |
| Trauksme | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Patoloģiska domāšana | Retāk | Bieži | Bieži |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | |
| Reibonis | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Galvassāpes | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipertoniya | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Parestēzijas | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Miegainība | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Trīce | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Krampji | Bieži | Bieži | Bieži |
| Disgeizija | Retāk | Retāk | Bieži |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | |
| Tahikardija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | | | |
| Hipertensija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipotensija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Limfocēle | Retāk | Retāk | Retāk |
| Venoza tromboze | Bieži | Bieži | Bieži |
| Vazodilatācija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | | | |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Bronhektāzes | Retāk | Retāk | Retāk |
| Klepus | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Aizdusa | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Intersticiāla plaušu slimība | Retāk | Ļoti reti | Ļoti reti |
| Izsvīdums pleiras telpā | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Plaušu fibroze | Ļoti reti | Retāk | Retāk |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | | | |
| Vēdera izplešanās | Bieži | Ļoti bieži | Bieži |
| Sāpes vēderā | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Kolīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Aizcietējums | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Samazināta ēstgriba | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Caureja | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Dispepsija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ezofagīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Eruktācija | Retāk | Retāk | Bieži |
| Meteorisms | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Gastrīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta asiņošana | Bieži | Bieži | Bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta čūla | Bieži | Bieži | Bieži |
| Gingivāla hiperplāzija | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ileuss | Bieži | Bieži | Bieži |
| Mutes čūlas | Bieži | Bieži | Bieži |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Pankreatīts | Retāk | Bieži | Retāk |
| Stomatīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Vemšana | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināta jutība | Retāk | Bieži | Bieži |
| Hipogammaglobulinēmija | Retāk | Ļoti reti | Ļoti reti |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | Bieži | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs | Bieži | Retāk | Ļoti bieži |
| Paaugstināts aknu enzīmu līmenis | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hepatīts | Bieži | Ļoti bieži | Retāk |
| Hiperbilirubinēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Dzelte | Retāk | Bieži | Bieži |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | | |
| Akne | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Alopēcija | Bieži | Bieži | Bieži |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Izsitumi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ādas hipertrofija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | |
| Artralģija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Muskuļu vājums | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs | Retāk | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hematūrija | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |
| Nieru darbības traucējumi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | | | |
| Astēnija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Drebuļi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Tūska | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Trūce | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vājums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Sāpes | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Paaugstināta ķermeņa temperatūra | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms | Retāk | Retāk | Retāk |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū Myfenax, ir paaugstināts limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošumu pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu audzēju rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportunistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja mikofenolāta mofetilu (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportunistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, citomegalovīrusa (CMV) virēmija/sindroms un *Herpes simplex*. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5% ķermeņa masas Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresējošas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kuri saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā mikofenolāta mofetilu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto mikofenolāta mofetilu, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar mikofenolāta mofetila ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā arī iegūta *Pelger-Huet* patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kas saņem mikofenolāta mofetilu, kļūdaini var tikt interpretēts kā infekcijas pazīme.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemēzi, melēnu un gastrītu un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar mikofenolāta mofetilu saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārktīņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzimti traucējumi

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcregistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g mikofenolāta mofetilu 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

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem Myfenax 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.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

Klīniski nozīmīgu MFS un MFSG daudzumu ar hemodialīzi izvadīt nevar. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, var izvadīt MFS, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvi līdzekļi, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir mikofenolskābes (MFS) 2–morfolīn–etilēsteris. MFS ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH 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, MFS piemīt lielāka citostatiska iedarbība uz limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un C_{max} bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlinu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

Izkliede

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

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

MFS izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MFS izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast*

cancer resistance protein; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MFS, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MFS un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepātiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja mikofenolāta mofetils tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Aizkavēta transplantētas nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MFS AUC_{0-12h} bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MFSG vidējais AUC_{0-12h} līmenis plazmā bija 2-3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var palielināties MFS nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. Myfenax deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

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

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā par mikofenolāta mofetila (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem

kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonorgestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), 18 sievietēm bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, nenovēroja klīniski nozīmīgu mikofenolāta mofetila ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. Nozīmīgas ietekmes uz luteinizējošā hormona (LH), folikulu stimulējošā hormona (FSH) un progesterona līmeni nebija. Vienlaicīgi lietojot mikofenolāta mofetila, perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri 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, kuri 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.

Teratogenitātes 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 4.6. apakšpunktu).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)

Povidons K-30

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Vāciņš

Indigo karmīns (E132)

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Kapsulas korpuss

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Melnā drukājamā tinte satur: šellaku, melno dzelzs oksīdu (E172), propilēnglikolu un kālija hidroksīdu.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PVdH alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumos pa 100, 300 vai 100 x 1 un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 300 (3 iepakojumi pa 100 kapsulām) kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/001 (100 kapsulas)

EU/1/07/438/002 (300 kapsulas)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsulas)

EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. 21. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila (*Mycophenolate mofetil*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes)

Bāli purpursarkanas ovālas formas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu „M500” un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var uzsākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicamā deva ir 1 g 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediatriskā populācija no 2 līdz 18 gadu vecumam

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

Pediatriskā populācija < 2 gadiem

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

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacientiem pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediatriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Mikofenolāta mofetilu jāievada intravenozi (i.v.) pirmās 4 dienas pēc aknu transplantācijas, pēc kā pēc iespējas ātrāk jāsāk lietot Myfenax iekšķīgi, ja tas ir pieļaujams. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu transplantācijas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediatriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar transplantētu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta transplantētās nieres darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav nepieciešama devas pielāgošana. Dati par pacientiem ar pārstādītām aknām vai sirdi, kuriem ir smagas pakāpes hroniska nieru mazspēja, nav pieejami.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar transplantētu nieri un smagu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem ar transplantētu sirdi, kuriem ir smaga parenhimatoza aknu slimība, nav pieejami.

Ārstēšana tremes epizodes laikā

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (MFS). Nieres transplantāta atgrūšana neietekmē MFS farmakokinētisko īpašību pārmaiņas: nav nepieciešama Myfenax devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Myfenax devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

Pediatriskā populācija

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediatriem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

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

4.3. Kontrindikācijas

Myfenax nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot Myfenax, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Myfenax nedrīkst lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaucas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Myfenax nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur kombinācijas, to vidū Myfenax, ir pakļauti paaugstinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētu zāļu lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, ieteicams izvairīties no saules un ultravioleto (UV) staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantus, tai skaitā Myfenax, ir paaugstināts oportūnistisko (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju) infekciju, letālu infekciju un sepSES risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas, kā latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai C reaktivāciju un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leikoencefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresantiem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt smagus vai letālus stāvokļus, kas ārstiem jāņem vērā diferencāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

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

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

Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto Myfenax, jākontrolē, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar Myfenax, citiem vienlaicīgi lietotiem līdzekļiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijām. Pacientiem, kuri lieto Myfenax, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru

nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$), Myfenax lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar Myfenax. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Myfenax lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu saņēmēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

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

Kuņģa un zarnu trakts

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

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

Mijiedarbība

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

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

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

Īpašas pacientu grupas

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

Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45% līdz 49% gadījumu) un iedzimtas

anomālijas (aptuveni 23% līdz 27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, Myfenax lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm, grūtniecības testiem) pirms mikofenolāta mofetila lietošanas, tā laikā un pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuas lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

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

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

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

Papildu piesardzība

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

Papildviela

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MFSG (MFS fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MFSG palielinās par 8%) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MFSG 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 palielināties abu šo vielu koncentrācija.

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad mikofenolāta mofetils ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MFS

iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus mikofenolāta mofetilu saņēmušajiem pacientiem, kas lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar PSI.

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

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt mikofenolāta mofetila efektivitāti.

Kolestiramīns

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

Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A farmakokinētiskās īpašības.

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

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

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

Ziņots par MFS koncentrācijas samazināšanos pirms devas lietošanas (minimālā koncentrācija) par aptuveni 50% pacientiem ar nieres transplantātu dienās, kas seko tūlīt pēc perorālas ciprofloksacīna vai amoksicilīna un klavulānskābes lietošanas sākšanas. Turpinot antibiotiku lietošanu, ietekmei ir tendence mazināties, un pēc antibiotiku lietošanas pārtraukšanas dažu dienu laikā izzust.

Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MFS iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, Myfenax deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

Norfloksacīns un metronidazols

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

Trimetoprims/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MFS biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietoju vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MFS glikuronizāciju, var izmainīties MFS iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar mikofenolāta mofetilu, ieteicams ievērot piesardzību.

Izavukonazols

Lietoju vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MFS iedarbības ($AUC_{0-\infty}$) palielināšanos par 35%.

Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un mikofenolāta mofetila lietošana izraisīja MFS koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MFS elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai nevēlamo blakusparādību raksturojumu ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta mofetila un intravenozas ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz mikofenolāta mofetila un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo zāļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MFSG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MFS farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, mikofenolāta mofetila devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaikus lieto Myfenax un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ieteikumi par ganciklovīra devu un pacienti rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota mikofenolāta mofetila ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga mikofenolāta mofetila un rifampicīna lietošana samazināja MFS iedarbību (AUC 0 – 12 stundas) par 18 – 70%. Ieteicams kontrolēt MFS iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot Myfenax devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

Sevelamers

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

Takrolims

Aknu transplantāta pacientiem, kuriem sāka mikofenolāta mofetila un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MFS, mikofenolāta mofetila aktīvā metabolīta AUC un C_{max} . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20%, kad tika lietotas atkārtotas mikofenolāta mofetila devas (1,5 g divreiz dienā [no rīta un vakarā]). Nieru transplantāta pacientiem, mikofenolāta mofetils neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

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

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

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

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

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

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

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

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

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

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

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, Myfenax ir kontrindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

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

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

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

Fertilitāte

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 ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kroplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mikofenolāta mofetils mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Mikofenolāta mofetils var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mikofenolāta mofetila lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|---|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | Biežums | Biežums | Biežums |
| Infekcijas un infestācijas | | | |
| Bakteriālas infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Sēnīšu infekcijas | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Protozoju infekcijas | Retāk | Retāk | Retāk |
| Vīrusu infekcijas | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi) | | | |
| Labdabīgs ādas jaunveidojums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Limfoma | Retāk | Retāk | Retāk |
| Limfoproliferatīvi traucējumi | Retāk | Retāk | Retāk |
| Jaunveidojums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ādas vēzis | Bieži | Retāk | Bieži |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | | |
| Anēmija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija | Retāk | Retāk | Retāk |
| Kaulu smadzeņu mazspēja | Retāk | Retāk | Retāk |
| Ekhimoze | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Leikocitoze | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Leikopēnija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Pancitopēnija | Bieži | Bieži | Retāk |
| Pseudolimfoma | Retāk | Retāk | Bieži |
| Trombocitopēnija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | | | |
| Acidoze | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hiperholesterinēmija | Ļoti bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hiperglikēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hiperkaliēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hiperlipidēmija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Hipokalcēmija | Bieži | Ļoti bieži | Bieži |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Hipokaliēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipomagnēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipofosfatēmija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Bieži |
| Hiperurikēmija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Podagra | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Samazināta ķermeņa masa | Bieži | Bieži | Bieži |
| Psihiskie traucējumi | | | |
| Apjukums | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Depresija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Bezmiegs | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Uzbudinājums | Retāk | Bieži | Ļoti bieži |
| Trauksme | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Patoloģiska domāšana | Retāk | Bieži | Bieži |
| Nervu sistēmas traucējumi | | | |
| Reibonis | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Galvassāpes | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipertoniya | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Parestēzijas | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Miegainība | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Trīce | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Krampji | Bieži | Bieži | Bieži |
| Disgeizija | Retāk | Retāk | Bieži |
| Sirds funkcijas traucējumi | | | |
| Tahikardija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | | | |
| Hipertensija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hipotensija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Limfocēle | Retāk | Retāk | Retāk |
| Venoza tromboze | Bieži | Bieži | Bieži |
| Vazodilatācija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | | | |
| Bronhektāzes | Retāk | Retāk | Retāk |
| Klepus | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Aizdusa | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Intersticiāla plaušu slimība | Retāk | Ļoti reti | Ļoti reti |
| Izsvīdums pleiras telpā | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Plaušu fibroze | Ļoti reti | Retāk | Retāk |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | | | |
| Vēdera izplešanās | Bieži | Ļoti bieži | Bieži |
| Sāpes vēderā | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Kolīts | Bieži | Bieži | Bieži |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|---|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Aizcietējums | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Samazināta ēstgriba | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Caureja | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Dispepsija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ezofagīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Eruktācija | Retāk | Retāk | Bieži |
| Meteorisms | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Gastrīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta asiņošana | Bieži | Bieži | Bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta čūla | Bieži | Bieži | Bieži |
| Gingivāla hiperplāzija | Bieži | Bieži | Bieži |
| Ileuss | Bieži | Bieži | Bieži |
| Mutes čūlas | Bieži | Bieži | Bieži |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Pankreatīts | Retāk | Bieži | Retāk |
| Stomatīts | Bieži | Bieži | Bieži |
| Vemšana | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Imūnās sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināta jutība | Retāk | Bieži | Bieži |
| Hipogammaglobulinēmija | Retāk | Ļoti reti | Ļoti reti |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | Bieži | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs | Bieži | Retāk | Ļoti bieži |
| Paaugstināts aknu enzīmu līmenis | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hepatīts | Bieži | Ļoti bieži | Retāk |
| Hiperbilirubinēmija | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Dzelte | Retāk | Bieži | Bieži |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | | |
| Akne | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Alopēcija | Bieži | Bieži | Bieži |
| Izsitumi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ādas hipertrofija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | | |
| Artralģija | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Muskuļu vājums | Bieži | Bieži | Ļoti bieži |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | | | |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs | Retāk | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Hematūrija | Ļoti bieži | Bieži | Bieži |

| Nevēlamā blakusparādība (MedDRA) | Nieres transplantāts | Aknas transplantāts | Sirds transplantāts |
|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Orgānu sistēmu klasifikācija | | | |
| | Biežums | Biežums | Biežums |
| Nieru darbības traucējumi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | | | |
| Astēnija | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Drebuļi | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Tūska | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Trūce | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Vājums | Bieži | Bieži | Bieži |
| Sāpes | Bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Paaugstināta ķermeņa temperatūra | Ļoti bieži | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms | Retāk | Retāk | Retāk |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū Myfenax, ir paaugstināts limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošumu pacientiem ar transplantētu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu audzēju rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar transplantētām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportūnistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja mikofenolāta mofetilu (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, citomegalovīrusa (CMV) virēmija/sindroms un *Herpes simplex*. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Ir ziņots par ar BK vīrusu saistītas nefropātijas un ar JC vīrusu saistītas progresējošas multifokālas encefalopātijas (PML) gadījumiem pacientiem, kuri saņēmuši imūnsupresantus, tai skaitā mikofenolāta mofetilu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto mikofenolāta mofetilu, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar mikofenolāta mofetila ārstētiem pacientiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemēzi, melēnu un gastrītu un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar mikofenolāta mofetilu saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārktīņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

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

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

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

Iedzimti traucējumi

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisīņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralgija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g mikofenolāta mofetila 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

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem Myfenax 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.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un palielināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt

4.4. apakšpunktu). Ja atīstās neitropēnija, Myfenax lietošanu jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniski nozīmīgu MFS un MFSG daudzumu ar hemodialīzi izvadīt nevar. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestīramīns, var izvadīt MFS, samazinot zāļu atkārtotu enterohepatisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvi līdzekļi, ATĶ kods L04AA06.

Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir mikofenolskābes (MFS) 2–morfolīn–etilēsteris. MFS ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH 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, MFS piemīt lielāka citostatiska iedarbība uz limfocītiem, nekā uz citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MFS. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka mikofenolāta mofetila imūnsupresīvā darbība korelē ar MFS koncentrāciju. Iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība, pamatojoties uz

MFS AUC, ir 94%, salīdzinot ar intravenozi lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MFS AUC), ja pacientiem ar transplantētu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MFS C_{max} uztura klātbūtnē samazinājās par 40%. Mikofenolāta mofetils pēc tā iekšķīgas lietošanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un C_{max} bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlinu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

Izkliede

Enterohepatiskās recirkulācijas dēļ MFS sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6 - 12 h pēc zāļu lietošanas. MFS AUC samazināšanās par apmēram 40% saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepatiskā recirkulācija. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97% MFS saistās ar plazmas albumīnu.

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

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

Enterohepatiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja mikofenolāta mofetils tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru

darbības traucējumiem (glomerulāras filtrācijas ātrums $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) MFS vidējais AUC plazmā bija par 28 – 75% lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Pēc vienreizējas devas MFSG AUC bija 3-6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem nekā indivīdiem ar maz izteiktiem bojājumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MFSG izvadišanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru bojājumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta pārstādītās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MFS $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MFSG vidējais $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ līmenis plazmā bija 2-3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētās nieres darbību īslaicīgi var palielināties MFS nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. Myfenax deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

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

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā par mikofenolāta mofetila (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02 – 0,04 mg) un levonoregestrels (0,05 – 0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05 – 0,10 mg), 18 sievietēm bez transplantētiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, nenovēroja klīniski nozīmīgu mikofenolāta ietekmi uz perorālo kontracepcijas līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. Nozīmīgas ietekmes uz luteinizējošā hormona (LH), folikulu stimulējošā hormona (FSH) un progesterona līmeni serumā nebija. Vienlaicīgi lietojot mikofenolāta mofetila, perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri 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, kuri 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*

in vitro testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes 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 4.6. apakšpunktu).

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K-30
Magnija stearāts
Kroskarmelozes nātrijs sāls

Tabletes apvalks

Hipromeloze (HPMC 2910)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (PEG 400)
Talks
Indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/PVdH alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumos pa 50, 100, 150, 50 x 1 vai 100 x 1 un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 150 (3 iepakojumi pa 50 tabletēm) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/003 (50 tabletes)
EU/1/07/438/004 (150 tabletes)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletes)
EU/1/07/438/007 (100 tabletes)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletes)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. 21. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungārija

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

• Riska mazināšanas papildpasākumi

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

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

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

- izglītojošs materiāls ārstiem;
- pacientu informācijas paka.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā izglītojošā materiālā jāiekļauj:

- zāļu apraksts;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.

Pacientu informācijas pakā jāiekļauj:

- lietošanas instrukcija;
- norādījumi pacientiem.

Izglītojošiem materiāliem ir jāsaturs šādi galvenie elementi:

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

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

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

Ieteikums pacientiem terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nekļūt par asins donoriem. Turklāt vīriešiem terapijas laikā un 90 dienas pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nav atļauts kļūt par spermas donoriem.

Ieteikums par rīcību gadījumos, kad mikofenolāta mofetila lietošanas laikā vai drīz pēc tās beigām ir iestājusies grūtniecība vai ir aizdomas par tās iestāšanos. Pacienti tiks informēti, ka viņiem nav jāpārtrauc mikofenolāta mofetila lietošana, bet gan nekavējoties jāsaņem ar savu ārstu. Tiks paskaidrots, ka katrā konkrētajā gadījumā pareiza rīcība tiks noteikta, pamatojoties uz individuālās ieguvuma un riska attiecības novērtējumu un ārstējošā ārsta un pacientes konsultāciju rezultātiem.

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

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 250 mg cietās kapsulas
mycophenolate mofetil

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

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 kapsulas
300 kapsulas
100 x 1 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

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

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/001 (100 kapsulas)
EU/1/07/438/002 (300 kapsulas)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 250 mg kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (SATUR „BLUE BOX”
MARKĒJUMU)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 250 mg cietās kapsulas
mycophenolate mofetil

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

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 300 (3 iepakojumi pa 100 kapsulām) kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myfenax kapsulas jālieto uzmanīgi.
Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, neieelpojiet kapsulā esošo pulveri un neļaujiet tam nokļūt saskarē ar ādu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/009 300 kapsulas (3 iepakojumi pa 100 kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 250 mg kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA VIDĒJĀ KARTONA KASTĪTE (BEZ „BLUE BOX” MARKĒJUMA)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Myfenax 250 mg cietās kapsulas
mycophenolate mofetil

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

Katra kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

100 kapsulas
Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myfenax kapsulas jālieto uzmanīgi.
Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, neieelpojiet kapsulā esošo pulveri un neļaujiet tam nokļūt saskarē ar ādu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 250 mg kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 250 mg cietās kapsulas
mycophenolate mofetil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes
mycophenolate mofetil

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

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 tabletes
100 tabletes
150 tabletes
50 x 1 tabletes
100 x 1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myfenax apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.
Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/003 (50 tabletes).
EU/1/07/438/004 (150 tabletes).
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletes).
EU/1/07/438/007 (100 tabletes).
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletes).

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE (SATUR „BLUE BOX” MARKĒJUMU)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes
mycophenolate mofetil

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

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 150 (3 iepakojumi pa 50 tabletēm) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myfenax apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.
Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/010 150 tabletes (3 iepakojumi pa 50 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA VIDĒJĀ KARTONA KASTĪTE (BEZ „BLUE BOX” MARKĒJUMA)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes
mycophenolate mofetil

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

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

50 tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myfenax apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.
Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/438/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes
mycophenolate mofetil

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Myfenax 250 mg cietās kapsulas mycophenolate mofetil

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Myfenax un kādam nolūkam to lieto

Myfenax ir zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai.

Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils (*Mycophenolas mofetil*).

Myfenax kapsulas lieto, lai novērstu pārstādītas nieres, sirds vai aknu atgrūšanu. Tās jālieto kopā ar citām zālēm ar līdzīgu iedarbību (piemēram, ciklosporīnu un kortikosteroīdiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Myfenax lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet Myfenax šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Myfenax terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar ārstu:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja rodas jebkādas infekcijas pazīmes (piemēram, drudzis, sāpes kaklā), negaidīti zilumi un/vai asiņošana;
- ja Jums tagad vai kādreiz ir bijuši jebkādi gremošanas sistēmas traucējumi, piemēram, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto Myfenax;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nihana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Myfenax vājina organisma aizsarg spējas, tādēļ ir paaugstināts ādas vēža risks. Tādēļ Jums jāierobežo uzturēšanās saulē un ultravioletajā (UV) gaismā, valkājot aizsargājošas drēbes un izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

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

Bērni un pusaudži

Myfenax lieto bērniem un pusaudžiem (no 2 līdz 18 gadu vecumam), lai novērstu pārstādītas nieres atgrūšanu.

Myfenax lieto bērniem un pusaudžiem (no 2 līdz 18 gadu vecumam), lai novērstu pārstādītas sirds vai aknu atgrūšanu.

Myfenax nedrīkst lietot vispār bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

Citas zāles un Myfenax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs varat atbildēt ar „jā” uz kādu no šiem jautājumiem, pirms Myfenax lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- vai Jūs lietojat jebkuras zāles, kas satur:
 - azatiopriņu vai citas imunitāti nomācošus līdzekļus saturošas zāles (ko dažkārt dod pacientiem pēc orgāna transplantācijas operācijas);
 - kolestiramīnu (lieto, lai ārstētu pacientus, kuriem ir paaugstināts holesterīna līmenis asinīs);
 - rifampicīnu (antibiotisks līdzeklis);
 - antacīdus vai protonu sūkņa inhibitorus (lieto tādu kuņģa darbības traucējumu gadījumā, kas saistīti ar paaugstinātu kuņģa skābes daudzumu);
 - līdzekļus, kas saista fosfātus (lieto pacienti ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos);
 - antibiotikas (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - izavukonazolu (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
 - telmisartānu (lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai);
 - vai kādas citas zāles (tostarp bezrecepšu zāles), par kurām Jūsu ārsts nav informēts.
- vai Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām)? Ārsts paskaidros, kas Jums ir nepieciešams.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto Myfenax

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

- pirms Jūs sākat lietot Myfenax;

- nepārtraukti Myfenax lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc Myfenax terapijas pārtraukšanas.

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

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto Myfenax

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Grūtniecība

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23-27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Myfenax mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

Myfenax satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Myfenax

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

Jūsu ārstēšanu uzsāks un kontrolēs ārsts, kurš ir specializējies transplantoloģijā.

Parasti Myfenax lieto šādi:

Nieru pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā deva tiks dota 72 stundu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas. Ieteicamā dienas deva ir 8 kapsulas (2 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

Bērni un pusaudži (no 2 līdz 18 gadu vecumam)

Devu ir atkarīga no bērna lieluma. Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu (augumu un ķermeņa masu). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā deva tiks dota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas. Ieteicamā dienas deva ir 12 kapsulas (3 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

Nav pieejami dati par Myfenax lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

Aknu pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā Myfenax deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsit spējīgs norīt zāles. Ieteicamā dienas deva ir 12 kapsulas (3 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

Nav pieejami dati par Myfenax lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

Lietošanas veids

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Nesalauziet un nesaspiediet kapsulas un nelietojiet, ja tās ir bojātas, atvērtas vai ieplaisājušas. Izvairieties no saskares ar pulveri, kas izbiris no bojātām kapsulām. Ja kapsula atveras nejauši, nomazgājiet pulveri no ādas ar ziepēm un ūdeni. Ja pulveris nokļūst acīs vai mutē, izskalojiet to kārtīgi ar lielu daudzumu tīra, svaiga ūdens.

Ārstēšana tiks turpināta, kamēr Jums būs nepieciešama imunitātes nomāksana, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu.

Ja esat lietojis Myfenax vairāk nekā noteikts

Ļoti būtiski ir nelietot vairāk kapsulu kā noteikts. Ja gadījumā, Jūs esat norijis vairāk kapsulu nekā ārsts Jums norādījis vai arī Jums liekas, ka Jūsu bērns ir norijis kapsulas, sazinieties ar tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu, lai saņemtu konsultāciju.

Ja esat aizmirsis lietot Myfenax

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

Ja pārtraucat lietot Myfenax

Nepārtrauciet Myfenax lietošanu, ja Jūs jūtaties labāk. Ir ļoti svarīgi lietot zāles tik ilgi, cik ārsts to norādījis. Pārtraucot ārstēšanu ar Myfenax, var palielināties pārstādītā orgāna atgrūšanas iespēja. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm nopietnām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai iekaisis kakls;
- Jums ir kādi neparedzēti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu; - Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioedēma);
- Jums ir melni vai asiņaini izkārnījumi, vai arī Jūs vemjat asinis vai tumšas daļiņas, kas izskatās kā kafijas graudiņi. Tās var būt pazīmes asiņošanai kuņģī vai zarnās.

Noteiktu blakusparādību biežums ir atkarīgs no pārstādītā orgāna, t.i. dažas blakusparādības var rasties biežāk vai retāk, atkarībā no tā, vai šīs zāles tiek lietotas, lai novērstu to, ka Jūsu organisms atgrūž pārstādītu sirdi vai pārstādītu nieru. Skaidrības labad, katra blakusparādība vienmēr ir norādīta pēc tās vislielākā sastopamības biežuma.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- bakteriālas, vīrusu un/vai sēnīšu infekcijas,
- nopietna infekcija, kas var skart visu organismu,
- balto asins šūnu, trombocītu vai sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var palielināt infekciju rašanās risku, zilumu veidošanos, asiņošanu, elpas trūkumu un vājumu,
- zemādas asiņošana,
- balto asins šūnu skaita palielināšanās,
- pārāk skābas asinis,
- augsts holesterīna un/vai lipīdu līmenis asinīs,
- augsts cukura līmenis asinīs,
- augsts kālija līmenis asinīs, zems kālija, magnija, kalcija un/vai fosfātu līmenis asinīs, augsts urīnskābes līmenis asinīs, podagra,
- nemiera sajūta, domāšanas, uztveres un apzināšanās traucējumi, nomākts garastāvoklis, trauksmes sajūta, miega traucējumi,
- paaugstināts muskuļu sasprindzinājums, trīce, bezmiegs, reiboņa sajūta, galvassāpes, kņudēšanas, durstīšanas vai nejutīguma sajūta,
- paātrināta sirdsdarbība,
- zems/augsts asinsspiediens, asinsvadu paplašināšanās,

- šķidruma uzkrāšanās plaušās, elpas trūkums, klepus,
- vēdera uzpūšanās,
- vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša,
- aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās (meteorisms),
- ēstgribas samazināšanās,
- izmaiņas dažādos laboratoriskajos rādītājos,
- aknu iekaisums, ādas un acu baltumu dzelte,
- ādas veidojumi, izsitumi, akne,
- muskuļu vājums,
- sāpes locītavās,
- nieru darbības traucējumi,
- asins piejaukums urīnā,
- drudzis, aukstuma sajūta, sāpes, vājuma un nespēka sajūta,
- šķidruma aizture organismā,
- iekšējā orgāna vai audu daļas izspiešanās caur vāju vēdera muskuļu vietu,
- muskuļu sāpes, sāpes kaklā un mugurā.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 pacientiem)

- ādas vēzis, neļaudabīgi ādas izaugumi,
- patoloģiska un pārmērīga audu augšana,
- visu asins šūnu skaita samazināšanās,
- labdabīga limfmezglu palielināšanās, iekaisīgas ādas pārmaiņas (pseudolimfoma),
- ķermeņa masas samazināšanās,
- patoloģiska domāšana,
- krampju lēkme,
- garšas sajūtas izmaiņas,
- vēnā izveidojies asins receklis (trombs),
- audu, kas izklāj vēdera iekšējo sienīgu un pārklāj vairumu iekšējo orgānu, iekaisums,
- zarnu nosprostošanās,
- resnās zarnas iekaisums, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju (reizēm izraisa citomegalovīrus), mutes un/vai kuņģa un/vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kuņģa, barības vada un/vai mutes un lūpu iekaisums,
- atraugas,
- matu izkrišana,
- slikta pašsajūta,
- smaganu audu palielināšanās,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 pacientiem)

- protozoju infekcija,
- limfātisko audu proliferācija, tai skaitā, ļaundabīgi audzēji,
- sarkano asins šūnu nepietiekama veidošanās,
- nopietnas kaulu smadzeņu slimības,
- limfas uzkrāšanās organismā,
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāze (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums,
- antivielu daudzuma samazināšanās asinīs,
- noteikta veida balto asins šūnu skaita izteikta samazināšanās (iespējamie simptomi ir drudzis, kakla iekaisums, biežas infekcijas) (agranulocitoze).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt no pieejamiem datiem)

- tievo zarnu iekšējās sienīgas izmaiņas (tievo zarnu vilozā atrofija),
- apvalka, kas pārklāj galvas un muguras smadzenes, nopietns iekaisums,
- sirds un sirds vārstuļu nopietns iekaisums,
- bakteriālas infekcijas, kas parasti izraisa nopietnus plaušu darbības traucējumus (tuberkuloze,

- atipiska mikobaktēriju infekcija),
- nopietna nieru slimība (ar BK vīrusu saistītā nefropātija),
- nopietna centrālās nervu sistēmas slimība (ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla leikoencefalopātija),
- noteikta veida balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija),
- noteikta veida balto asins šūnu formas izmaiņas.

Nepārtrauciet zāļu lietošanu pirms neesat to pārrunājis ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Myfenax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Myfenax satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
Viena kapsula satur 250 mg mikofenolāta mofetila.

- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Povidons K-30

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Vāciņš

Indigo karmīns (E132)

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Kapsulas korpus

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Melnā drukājamā tinte satur: šellaku, melno dzelzs oksīdu (E172), propilēnglikolu un kālija hidroksīdu.

Myfenax ārējais izskats un iepakojums

Cietās kapsulas

Korpuss: gaiši brūns, necaurspīdīgs, uz tā ar melnu tinti pa asi iedrukāts cipars „250”.

Vāciņš: gaiši zils, necaurspīdīgs, uz tā ar melnu tinti pa asi iedrukāts „M”.

Myfenax 250 mg cietās kapsulas ir pieejamas PVH/PVdH alumīnija folijas blisteros, iepakojumos pa 100, 300 vai 100 x 1 kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 300 (3 iepakojumi pa 100 kapsulām) kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungārija

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes mycophenolate mofetil

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Myfenax un kādam nolūkam to lieto

Myfenax ir zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai.

Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils (*Mycophenolas mofetil*)

Myfenax lieto, lai novērstu pārstādītas nieres, sirds vai aknu atgrūšanu. To lieto kopā ar citām zālēm ar līdzīgu iedarbību (piemēram, ciklosporīnu un kortikosteroīdiem).

2. Kas Jums jāzina pirms Myfenax lietošanas

BRĪDINĀJUMS

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

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

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

Nelietojiet Myfenax šādos gadījumos:

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Myfenax terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar ārstu:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja rodas jebkādas infekcijas pazīmes (piemēram, drudzis, sāpes kaklā), negaidīti zilumi un/vai asiņošana;
- ja Jums tagad vai kādreiz ir bijuši jebkādi gremošanas sistēmas traucējumi, piemēram, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto Myfenax;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Myfenax vājina organisma aizsargspējas, tādēļ ir paaugstināts ādas vēža risks. Tādēļ Jums jāierobežo uzturēšanās saulē un ultravioletajā (UV) gaismā, valkājot aizsargājošas drēbes un izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

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

Bērni un pusaudži

Myfenax lieto bērniem un pusaudžiem (no 2 līdz 18 gadu vecumam), lai novērstu pārstādītas nierēs atgrūšanu.

Myfenax lieto bērniem un pusaudžiem (no 2 līdz 18 gadu vecumam), lai novērstu pārstādītas sirds vai aknu atgrūšanu.

Myfenax nedrīkst lietot vispār bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

Citas zāles un Myfenax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs varat atbildēt ar „jā” uz kādu no šiem jautājumiem, pirms Myfenax lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- vai Jūs lietojat jebkuras zāles, kas satur:
 - azatiopriņu vai citas imunitāti nomācošus līdzekļus saturošas zāles (ko dažkārt dod pacientiem pēc orgāna pārstādīšanas operācijas);
 - kolestiramīnu (lieto, lai ārstētu pacientus, kuriem ir paaugstināts holesterola līmenis asinīs);
 - rifampicīnu (antibiotisks līdzeklis);
 - antacīdus vai protonu sūkņa inhibitorus (lieto tādu kuņģa darbības traucējumu gadījumā, kas saistīti ar paaugstinātu kuņģa skābes daudzumu);
 - līdzekļus, kas saista fosfātus (lieto pacienti ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos);
 - antibiotikas (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
 - izavukonazolu (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
 - telmisartānu (lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai);
 - vai kādas citas zāles (tostarp bezrecepšu zāles), par kurām Jūsu ārsts nav informēts.
- vai Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām)? Ārsts paskaidros, kas Jums ir nepieciešams.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto Myfenax

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

- pirms Jūs sākat lietot Myfenax;

- nepārtraukti Myfenax lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc tam, kad Jūs pārtraucat lietot Myfenax.

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

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

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

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto Myfenax

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

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Grūtniecība

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23-27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltne) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem. Ja Jūs esat sievietē, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Myfenax mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

Myfenax satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Myfenax

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

Jūsu ārstēšanu uzsāks un kontrolēs ārsts, kurš ir specializējies transplantoloģijā.

Parasti Myfenax lieto šādi:

Nieru pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā deva tiks dota 72 stundu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas. Ieteicamā dienas deva ir 4 tabletes (2 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 2 tabletes no rīta un 2 tabletes vakarā.

Bērni un pusaudži (no 2 līdz 18 gadu vecumam)

Devu ir atkarīga no bērna lieluma. Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu (augumu un ķermeņa masu). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā deva tiks dota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas. Ieteicamā dienas deva ir 6 tabletes (3 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

Nav pieejami dati par Myfenax lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

Aknu pārstādīšana

Pieaugušajiem

Pirmā Myfenax deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsiet spējīgs norīt zāles. Ieteicamā dienas deva ir 6 tabletes (3 g aktīvās vielas), lietojot 2 atsevišķu devu veidā. Tas nozīmē, ka jālieto 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

Nav pieejami dati par Myfenax lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

Lietošanas veids

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Nesalauziet un nesaspiediet tabletes.

Ārstēšana tiks turpināta, kamēr Jums būs nepieciešama imunitātes nomākšana, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu.

Ja esat lietojis Myfenax vairāk nekā noteikts

Ļoti būtiski ir nelietot vairāk tablešu kā noteikts. Ja gadījumā, Jūs esat norijis vairāk tablešu nekā ārsts Jums norādījis vai arī Jums liekas, ka Jūsu bērns ir norijis tabletes, sazinieties ar tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu vai savu ārstu, lai saņemtu konsultāciju.

Ja esat aizmirsis lietot Myfenax

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

Ja pārtraucat lietot Myfenax

Nepārtrauciet Myfenax lietošanu, ja Jūs jūtaties labāk. Ir ļoti svarīgi lietot zāles tik ilgi cik ārsts to norādījis. Pārtraucot ārstēšanu ar Myfenax, var palielināties pārstādītā orgāna atgrūšanas iespēja. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm nopietnām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai iekaisis kakls;
- Jums ir kādi neparedzēti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu; - Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioedēma);
- Jums ir melni vai asiņaini izkārnījumi, vai arī Jūs vemjat asinis vai tumšas daļiņas, kas izskatās kā kafijas graudiņi. Tās var būt pazīmes asiņošanai kuņģī vai zarnās.

Noteiktu blakusparādību biežums ir atkarīgs no pārstādītā orgāna, t.i. dažas blakusparādības var rasties biežāk vai retāk, atkarībā no tā, vai šīs zāles tiek lietotas, lai novērstu to, ka Jūsu organisms atgrūž pārstādītu sirdi vai pārstādītu nieru. Skaidrības labad, katra blakusparādība vienmēr ir norādīta pēc tās vislielākā sastopamības biežuma.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 pacientiem)

- bakteriālas, vīrusu un/vai sēnīšu infekcijas,
- nopietna infekcija, kas var skart visu organismu,
- balto asins šūnu, trombocītu vai sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var palielināt infekciju rašanās risku, zilumu veidošanos, asiņošanu, elpas trūkumu un vājumu,
- zemādas asiņošana,
- balto asins šūnu skaita palielināšanās,
- pārāk skābas asinis,
- augsts holesterīna un/vai lipīdu līmenis asinīs,
- augsts cukura līmenis asinīs,
- augsts kālija līmenis asinīs, zems kālija, magnija, kalcija un/vai fosfātu līmenis asinīs,
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, podagra,
- nemiera sajūta, domāšanas, uztveres un apzināšanās traucējumi, nomākts garastāvoklis, trauksmes sajūta, miega traucējumi,
- paaugstināts muskuļu sasprindzinājums, trīce, bezmiegs, reiboņa sajūta, galvassāpes, kņudēšanas, durstīšanas vai nejutīguma sajūta,
- paātrināta sirdsdarbība,
- zems/augsts asinsspiediens, asinsvadu paplašināšanās,

- šķidruma uzkrāšanās plaušās, elpas trūkums, klepus,
- vēdera uzpūšanās,
- vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša,
- aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās (meteorisms),
- ēstgribas samazināšanās,
- izmaiņas dažādos laboratoriskajos rādītājos,
- aknu iekaisums, ādas un acu baltumu dzelte,
- ādas veidojumi, izsitumi, akne,
- muskuļu vājums,
- sāpes locītavās,
- nieru darbības traucējumi,
- asins piejaukums urīnā,
- drudzis, aukstuma sajūta, sāpes, vājuma un nespēka sajūta,
- šķidruma aizture organismā,
- iekšējā orgāna vai audu daļas izspiešanās caur vāju vēdera muskuļu vietu,
- muskuļu sāpes, sāpes kaklā un mugurā.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 pacientiem)

- ādas vēzis, neļaudabīgi ādas izaugumi,
- patoloģiska un pārmērīga audu augšana,
- visu asins šūnu skaita samazināšanās,
- labdabīga limfmezglu palielināšanās, iekaisīgas ādas pārmaiņas (pseudolimfoma),
- ķermeņa masas samazināšanās,
- patoloģiska domāšana,
- krampju lēkme,
- garšas sajūtas izmaiņas,
- vēnā izveidojies asins receklis (trombs),
- audu, kas izklāj vēdera iekšējo sienīgu un pārklāj vairumu iekšējo orgānu, iekaisums,
- zarnu nosprostošanās,
- resnās zarnas iekaisums, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju (reizēm izraisa citomegalovīrus), mutes un/vai kuņģa un/vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla, kuņģa, barības vada un/vai mutes un lūpu iekaisums,
- atraugas,
- matu izkrišana,
- slikta pašsajūta,
- smaganu audu palielināšanās,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas rada stipras sāpes vēderā un mugurā.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 pacientiem)

- protozoju infekcija,
- limfātisko audu proliferācija, tai skaitā, ļaundabīgi audzēji,
- sarkano asins šūnu nepietiekama veidošanās,
- nopietnas kaulu smadzeņu slimības,
- limfas uzkrāšanās organismā,
- aizdusa, klepus, kura iemesls var būt bronhektāze (stāvoklis, kad plaušu elpceļi ir patoloģiski paplašināti) vai plaušu fibroze (plaušu rētošanās). Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums sākas ilgstošs klepus vai elpas trūkums,
- antivielu daudzuma samazināšanās asinīs,
- noteikta veida balto asins šūnu skaita izteikta samazināšanās (iespējamie simptomi ir drudzis, kakla iekaisums, biežas infekcijas) (agranulocitoze).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt no pieejamiem datiem)

- tievo zarnu iekšējās sienīgas izmaiņas (tievo zarnu vilozā atrofija),
- apvalka, kas pārklāj galvas un muguras smadzenes, nopietns iekaisums,
- sirds un sirds vārstuļu nopietns iekaisums,
- bakteriālas infekcijas, kas parasti izraisa nopietnus plaušu darbības traucējumus (tuberkuloze,

- atipiska mikobaktēriju infekcija),
- nopietna nieru slimība (ar BK vīrusu saistītā nefropātija),
- nopietna centrālās nervu sistēmas slimība (ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla leikoencefalopātija),
- noteikta veida balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija),
- noteikta veida balto asins šūnu formas izmaiņas.

Nepārtrauciet zāļu lietošanu pirms neesat to pārrunājis ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Myfenax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Myfenax satur

- Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.
Viena tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons K – 30

Magnija stearāts

Nātrija kroskarmeloze

Tabletes apvalks

Hipromeloze (HPMC 2910)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (PEG 400)

Talks

Indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132)

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Myfenax ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes.

Bāli purpursarkanās ovālas formas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu „M500” un gludu otru pusi.

Myfenax 500 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PVdH alumīnija folijas blisteros, iepakojumos pa 50, 100, 150, 50 x 1 vai 100 x 1 tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 150 (3 iepakojumi pa 50 tabletēm) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungārija

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Polija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mikofenolāta mofetila, mikofenolskābes PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no literatūras avotiem par mikofenolskābes izdalīšanos cilvēka pienā, *PRAC* uzskata, ka mikofenolskābes izdalīšanās cilvēka pienā ir uzskatāma par vismaz pamatoti iespējamu. *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams atbilstoši atjaunot mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi saturošo zāļu informāciju.

Izskatot *PRAC* ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.