

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mycophenolate mofetil Teva 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

Mycophenolate mofetil Teva kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem indicēts akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc alogēnas nieres, sirds vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var uzsākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Devas

#### Lietošana nieres transplantācijas gadījumā

#### Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nieres 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/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Kapsulas drīkst ordinēt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m<sup>2</sup>.

Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir 1,25-1,5 m<sup>2</sup>, mikofenolāta mofetila kapsulas drīkst ordinēt devā 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m<sup>2</sup>, 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 divas 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 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 Mycophenolate mofetil Teva devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Mycophenolate mofetil Teva 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**

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

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

Mycophenolate mofetil Teva 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).

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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva, 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 vīrusi (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). Pacientiem, kuriem rodas noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

#### Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto Mycophenolate mofetil Teva, jākontrolē, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar Mycophenolate mofetil Teva, citiem vienlaicīgi lietotiem līdzekļiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijām. Pacientiem, kuri lieto Mycophenolate mofetil Teva, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ), Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Mycophenolate mofetil Teva lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantāta saņēmēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva 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, Mycophenolate mofetil Teva uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

Mycophenolate mofetil Teva 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 sirolīmu 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, Mycophenolate mofetil Teva 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, 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 veselīgiem 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 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*

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

Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MFS iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, Mycophenolate mofetil Teva 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.

### Trimetoprimis/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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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. Antiviēlu veidošanās pret citām vakcīnām var būt pavājināta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, 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 Mycophenolate mofetil Teva 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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva terapiju, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejaūšai 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)

Pēcregistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti Mycophenolate mofetil Teva 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

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai šis zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila nevēlamām blakusparādībām zīdainim, Mycophenolate mofetil Teva lietošana nav ieteicama 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 kropļības (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

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
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
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
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
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
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
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
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
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertonija	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
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
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
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
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
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
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

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
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
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
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 Mycophenolate mofetil Teva, 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%. 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 (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 hematēmēzi, 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 iedzimitas 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 maisiņu 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, 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

#### *Pediātriskā populācija*

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g 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, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem Mycophenolate mofetil Teva 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 attīstās neitropēnija, Mycophenolate mofetil Teva 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 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 preparāta 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% 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, 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 izvadišanas 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 klīnesa 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 izvadišanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila vairākkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem nav 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<sub>0–12 h</sub> bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MFSG vidējais AUC<sub>0–12 h</sub> līmenis plazmā bija 2-3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu transplantētas nieres darbību īslaicīgi var palielināties MFS nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. Mycophenolate mofetil Teva 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, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> 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 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 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, kam lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīnikas 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 vai 300 vai 100 x 1 kapsulām kartona kastītē.

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/1/07/439/001 (100 kapsulas)

EU/1/07/439/002 (300 kapsulas)

EU/1/07/439/006 (100 x 1 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

Mycophenolate mofetil Teva 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

Mycophenolate mofetil Teva kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem indicēts akūtas transplantāta tremes profilaksei pacientiem pēc alogēnas nieres, sirds vai aknu transplantācijas.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var uzsākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

#### Devas

#### Lietošana nieres transplantācijas gadījumā

##### Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nieres 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/m<sup>2</sup> divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Tabletes drīkst ordinēt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m<sup>2</sup> 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 nieru 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 m<sup>2</sup>), 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). Nieru transplantāta atgrūšana neietekmē MFS farmakokinētisko īpašību pārmaiņas: nav nepieciešama Mycophenolate mofetil Teva devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Mycophenolate mofetil Teva 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**

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

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

Mycophenolate mofetil Teva 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).

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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva, 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 leukoencefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C 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 Mycophenolate mofetil Teva, jākontrolē, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar Mycophenolate mofetil Teva, citiem vienlaicīgi lietotiem līdzekļiem, vīrusu



infekcijām vai šo apstākļu kombinācijām. Pacientiem, kuri lieto Mycophenolate mofetil Teva, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Mycophenolate mofetil Teva lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu saņēmēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva 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, Mycophenolate mofetil Teva uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

Mycophenolate mofetil Teva 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 Kellijs-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, Mycophenolate mofetil Teva 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, 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, jādarā viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Mycophenolate mofetil Teva 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 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 veselīgiem 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  $\beta$ -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 neatīnot vispārējās MFS iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, Mycophenolate mofetil Teva deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

#### *Norfloksacīns un metronidazols*

Veselīgiem 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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.

### Takrolīms

Aknu transplantāta pacientiem, kuriem sāka mikofenolāta mofetila un takrolīma lietošana, takrolīma vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MFS, mikofenolāta mofetila aktīvā metabolīta AUC un  $C_{max}$ . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolīmu, takrolīma 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 takrolīma koncentrāciju (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Dzīvas vakcīnas

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

## Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probenecīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, 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 sekrecijai 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 Mycophenolate mofetil Teva 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

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

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

Pirms uzsākt Mycophenolate mofetil Teva 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)

Pēcregistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti Mycophenolate mofetil Teva 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, ausklēju 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

Pētījumi ar žurkām pierādījuši, ka mikofenolāta mofetils izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai šis zāles izdalās cilvēka pienā. Sakarā ar iespējamām nopietnām mikofenolāta mofetila nevēlamām blakusparādībām zīdainim, Mycophenolate mofetil Teva lietošana nav ieteicama 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 iespējama 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

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	Biežums	Biežums	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
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
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkrizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)</b>			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimozē	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
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
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
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
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
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertonija	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
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
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
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
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



<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
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
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
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
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)</b>	<b>Nieres transplantāts</b>	<b>Aknas transplantāts</b>	<b>Sirds transplantāts</b>
<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>			
	Biežums	Biežums	Biežums
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
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
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
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 Mycophenolate mofetil Teva, 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%.

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 (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 interpretēts 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 hematēmēzi, 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 maisiņu 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, 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

### *Pediātriskā populācija*

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m<sup>2</sup> mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g 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, leukopēnija, anēmija un infekcijas.

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem Mycophenolate mofetil Teva 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 attīstās neitropēnija, Mycophenolate mofetil Teva 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 preparāta 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 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, 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 izvadīšanu 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. Mycophenolate mofetil Teva 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  $600 \text{ mg/m}^2$  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 mikofenolāta mofetilu  $1 \text{ g}$  devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MFS AUC rādītāji visās vecuma grupās bija līdzīgi.

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  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 ( $1 \text{ g}$  divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols ( $0,02 - 0,04 \text{ mg}$ ) un levonoregestrels ( $0,05 - 0,20 \text{ mg}$ ), dezogestrels ( $0,15 \text{ mg}$ ) vai gestodēns ( $0,05 - 0,10 \text{ mg}$ ), 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**

Ekspimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2-3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai  $C_{max}$ ) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieres transplantācijas, 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, kam lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīnikas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas nevēlamās blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskā drošuma datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Paligvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons K-30  
Magnija stearāts  
Kroskarmelozes nātrija 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 vai 150 vai 50 x 1 tabletēm kartona kastītē.

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/1/07/439/003 (50 tabletes)  
EU/1/07/439/004 (150 tabletes)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 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. IZSNIEGŠANAS 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

Pharmachemie B.V  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Drukātajā 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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanas sākšanas, kontracepcijas līdzekļu izmantošanas nepieciešamību gan vīriešiem, gan sievietēm, un to, kā rīkoties, ja Mycophenolate mofetil Teva terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū tiek izplatīts Mycophenolate mofetil Teva, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri pacientiem varētu izrakstīt Mycophenolate mofetil Teva 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 jānošķir informācija vīriešiem un informācija sievietēm. Norādījumos jāiekļauj šāda informācija:

- katra norādījuma ievadā lasītājam paskaidros, ka šo norādījumu mērķis ir informēt par to, ka jāizvairās pakļaut augli šo zāļu iedarbībai, un 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 informācija 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 pacienta 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**

Mycophenolate mofetil Teva 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**

Mycophenolate mofetil Teva 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/1/07/439/001 (100 kapsulas)  
EU/1/07/439/002 (300 kapsulas)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsulas)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Mycophenolate mofetil Teva 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



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mycophenolate mofetil Teva 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**

Mycophenolate mofetil Teva 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  
150 tabletes  
50 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**

Mycophenolate mofetil Teva apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.  
Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

#### **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/1/07/439/003 (50 tabletes)  
EU/1/07/439/004 (150 tabletes)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Mycophenolate mofetil Teva 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

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mycophenolate mofetil Teva 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

### Mycophenolate mofetil Teva 250 mg cietās kapsulas mycophenolate mofetil

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Mycophenolate mofetil Teva un kādam nolūkam to lieto**

Mycophenolate mofetil Teva ir zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai.

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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Mycophenolate mofetil Teva 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.

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

## **Bērni un pusaudži**

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

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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- vai Jūs lietojat jebkuras zāles, kas satur:
  - azatioprīnu 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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

- pirms Jūs sākat lietot Mycophenolate mofetil Teva;

- nepārtraukti Mycophenolate mofetil Teva lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc Mycophenolate mofetil Teva terapijas pārtraukšanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi. Tikš ņemts vērā Jūsu individuālais gadījums. Vēlams izmantot divas kontracepcijas metodes, jo tā tiek mazināts nejaugas 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva.

#### *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 pārlicinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

#### *Barošana ar krūti*

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**



Mycophenolate mofetil Teva 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 neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutāties labāk.

### **Mycophenolate mofetil Teva satur nātriju**

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

## **3. Kā lietot Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva 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/m<sup>2</sup>, 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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

### **Aknu pārstādīšana**

#### Pieaugušajiem

Pirmā Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 nomākšana, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu.

#### **Ja esat lietojis Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva**

Nepārtrauciet Mycophenolate mofetil Teva lietošanu, ja Jūs jūtaties labāk. Ir ļoti svarīgi lietot zāles tik ilgi, cik ārsts to norādījis. Pārtraucot ārstēšanu ar Mycophenolate mofetil Teva, 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,
- šķidrums 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,
- šķidrums 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 sienīņu 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, ļaudabīgi 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 sienas 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 leukoencefalopātija),
- 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 Mycophenolate mofetil Teva

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. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Mycophenolate mofetil Teva 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.

### **Mycophenolate mofetil Teva 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”.

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg cietās kapsulas ir pieejamas PVH/PVdH alumīnija folijas blisteros, iepakojumos pa 100 vai 300 vai 100 x 1 kapsulām kartona kastītē.

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

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**

Specifar A.B.E.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**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.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

### Mycophenolate mofetil Teva 500 mg apvalkotās tabletes mycophenolate mofetil

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Mycophenolate mofetil Teva un kādam nolūkam to lieto**

Mycophenolate mofetil Teva ir zāles, ko lieto imūnās sistēmas nomākšanai.

Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils (*Mycophenolas mofetil*)

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva;
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Mycophenolate mofetil Teva 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.

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

## **Bērni un pusaudži**

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

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

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- vai Jūs lietojat jebkuras zāles, kas satur:
  - azatioprīnu vai citas imunitāti nomācošus līdzekļus saturošas zāles (ko dažkārt dod pacientiem pēc orgāna transplantācijas operācijas);
  - kolestīramīnu (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 Mycophenolate mofetil Teva**

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

- pirms Jūs sākat lietot Mycophenolate mofetil Teva;



- nepārtraukti Mycophenolate mofetil Teva lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc Mycophenolate mofetil Teva terapijas pārtraukšanas.

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

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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva.

### *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*

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

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Mycophenolate mofetil Teva 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 neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutāties labāk.

### **Mycophenolate mofetil Teva satur nātriju**

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

### **3. Kā lietot Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva 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/m<sup>2</sup>, 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 Mycophenolate mofetil Teva lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

#### **Aknu pārstādīšana**

##### Pieaugušajiem

Pirmā Mycophenolate mofetil Teva 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 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva**

Nepārtrauciet Mycophenolate mofetil Teva lietošanu, ja Jūs jūtaties labāk. Ir ļoti svarīgi lietot zāles tik ilgi cik ārsts to norādījis. Pārtraucot ārstēšanu ar Mycophenolate mofetil Teva, 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,
- šķidrums 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,
- šķidrums 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 sienīņu 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, ļaudabīgi 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 sienas 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 leukoencefalopātija),
- 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, konsultējaties 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 Mycophenolate mofetil Teva 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)

### **Mycophenolate mofetil Teva ārējais izskats un iepakojums**

Apvalkotās tabletes.

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

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PVdH alumīnija folijas blisteros, iepakojumos pa 50 vai 150 vai 50 x 1 tabletēm kartona kastītē.

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

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.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**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.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/>.