# ANNESS I

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli iebsin

## 2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 250 mg mycophenolate mofetil.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula, iebsa (kapsula)

Il-kapsula: korp li hu lewn il-karamelli opak, li fuqu hemm stampat '250' b'mod assjali b'linka sewda
Ir-ras tal-kapsula hi kaħlanija ċara opaka li fuqha hemm stampat "M" b'mod assjali b'linka sewda.

## 4. TAGĦRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mycophenolate mofetil Teva hu indikat f'kombinazzjoni ma' ciclosporin u corticosteroids għall-profilassi ta' riġezzjoni akuta ta' trapjanti f'pazjenti li jirċievu trapjanti tal-kliewi, kardijaċi jew epatiċi alloġeniċi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jiġi mibdi u mantenut minn speċjalisti kwalifikati xierqa fit-trapjanti.

Pożoloġija

*Użu fi trapjanti renali*

Adulti
It-trattament għandu jiġi mibdi fi żmien 72 siegħa minna wara t-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi hi ta' 1 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika b'età minn 2 sa 18-il sena
Id-doża rakkomandata ta' mycophenolate mofetil hija ta' 600 mg/m$^2$ li tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum (sa' massimu ta' 2 g kuljum). Il-kapsuli għandhom jiġu biss preskritti lil pazjenti b'erja superfiċjali korporali ta' minn l-anqas 1.25 m$^2$. Pazjenti b'erja superfiċjali korporali ta' bejn 1.25-1.5 m$^2$ għandhom jiġu ppreskritti l-kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 750 mg darbtejn kuljum (doża ta' 1.5 g kuljum). Pazjenti b' erja superfiċjali korporali akbar minn 1.5 m$^2$ għandhom jiġu ppreskritti l-kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 1 g darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum). Peress li xi reazzjonijiet avversi jiġru bi frekwenza akbar f'dan il-grupp ta' età (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbel mal-adulti, tnaqqis temporanju jew twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ; dawn għandhom jiġu kkunsidrati ma' fatturi kliniċi rilevanti li jinkludu s-severità tar-reazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika < Sentejn
Hemm biss tagħrif ristrett dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tfal ta' taħt is-sentejn. Dawn huma insuffiċjenti sabiex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża u għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' eta' mhux rakkomandat.

*Użu fi trapjanti kardijaċi*

Adulti
It-trattament għandu jiġi mibdi fi żmien 5 ijiem wara t-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant kardijaku hi ta' 1.5 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-qalb.

*Użu fi trapjanti tal-fwied*

Adulti
Mycophenolate mofetil intravenuż għandu jingħata għall-ewwel 4 ijiem wara t-trapjant tal-fwied, b'doża orali ta' Mycophenolate mofetil Teva li tkun ittollerata li tinbeda kemm jista' jkun malajr wara dan. Id-doża orali rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-fwied hija ta' 1.5 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-fwied.

*Użu f'popolazzjonijiet speċjali*

Anzjani
Id-doża rakkomandata ta' 1 g li tingħata darbtejn kuljum għal pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u ta' 1.5 g darbtejn kuljum għal pazjenti bi trapjanti kardijaċi jew tal-fwied huma adattati għall-anzjani.

Indeboliment tal-kliewi
F'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi b'indeboliment kroniku sever tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 25 mL/min/1.73 $m^2$), barra milli fil-perijodu immedjat ta' wara t-trapjant, dożi akbar minn 1 g mogħtijin darbtejn kuljum għandhom jiġu evitati. Dawn il-pażjenti għandhom ukoll jiġu osservati bir-reqqa. L-ebda tibdil fid-dożi ma huwa meħtieġ f'pazjenti li jkollhom dewmien fil-funzjoni tal-graft renali wara l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda *data* fuq pazjenti bi trapjanti tal-qalb u tal-fwied b'indeboliment kroniku sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied sever
L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti bi trapjant tal-kliewi li għandu marda parenkimali epatika severa. M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli għal pazjenti bi trapjant kardijaku b'marda parenkimali epatika severa.

Trattament waqt episodji ta' tiċħid
Mycophenolic acid (MPA) huwa l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil. Tiċħid tat-trapjant tal-kliewi ma jwassalx għal tibdil fil-farmakokinetiċi ta' MPA; tnaqqis fid-dożaġġ jew twaqqif ta' Mycophenolate mofetil Teva mhux meħtieġ. Ma hemm l-ebda bażi għal aġġustament fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva wara trapjant tal-qalb riġettat. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika waqt tiċħid ta' trapjant tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trattament tal-ewwel tiċħid jew ta' tiċħid reżistenti f'pazjenti pedjatriċi li jkunu rċevew trapjant.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali.*

Peress li mycophenolate mofetil wera effetti teratoġeniċi fil-firien u l-fniek, il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu jew jitfarrku biex jiġi evitat teħid man-nifs jew kuntatt dirett mal-ġilda jew ma' membrani mukużi tat-trab li jinsab fil-kapsuli. Jekk iseħħ kuntatt bħal dan, aħsel sew bis-sapun u l-ilma; laħlaħ l-għajnejn b'ilma naturali.

## 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Kienu osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Mycophenolate mofetil Teva (ara sezzjoni 4.8).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna (ara sezzjoni 4.6).

Trattament b'Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx disponibbli trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant (ara sezzjoni 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil nisa li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

## 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Neoplażmi

Pażjenti li qegħdin fuq reġimens immunosoppressivi li jinvolvu kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali, li jinkludu Mycophenolate mofetil Teva, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikolari dawk tal-ġilda (ara sezjoni 4.8). Ir-riskju jidher li huwa aktar relatat mal-intensità u t-tul tal-immunosoppressjoni milli mill-użu ta' xi mediċina speċifika. Bħala rakkomandazzjoni ġenerali biex jitnaqqas ir-riskju għal kanċer tal-ġilda, espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u d-dawl ultra vjola (UV) għandu jkun ristrett billi jintlibsu ħwejjeġ protettivi u billi jintuża sunskrin b'fattur ta' protezzjoni għoli.

Infezzjonijiet

Pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż Mycophenolate mofetil Teva, huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi (ikkawżati minn batterja, fungus, virus u protożoa), infezzjonijiet fatali u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet bħal dawn jinkludu attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses mhux attivi, bħal attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B jew tal-epatite Ċ u infezzjonijiet ikkawżati minn polijomaviruses (nefropatija assoċjata mal-virus BK, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva PML assoċjata mal-virus JC). Każijiet ta' epatite kkawżati minn attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B jew tal-epatite Ċ ġew irrapportati f'pazjenti ġarriera ttrattati b'immunosoppressanti. Dawn l-infezzjonijiet ħafna drabi huma relatati ma' esponiment immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għall-kondizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjosi differenzjali f'pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-kliewi li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Mycophenolic acid għandu effett ċitostatiku fuq il-limfoċiti B u T, għalhekk tista' sseħħ żieda fis-severità tal-COVID-19, u għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa.

Kien hemm rapporti ta' ipogammaglobulinemija b'rabta ma' infezzjonijiet rikorrenti f'pazjenti li jkunu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosuppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet il-qlib minn mycophenolate mofetil għal immunosuppressant alternattiv waslet biex il-livelli ta' IgG fis-serum jirritornaw għan-normal. Pazjenti fuq mycophenolate mofetil li jiżviluppaw infezzjonijiet rikorrenti għandu jkollhom l-immunoglobulini fis-serum tagħhom mkejla. F'każijiet ta'

ipogammaglobulinemija sostnuta, klinikament rilevanti, għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa billi jitqiesu l-effetti ċitostatiċi potenti li mycophenolic acid għandu fuq il-limfoċiti T- u B-.

Kien hemm rapporti ppubblikati ta' bronkjektasi f'adulti u tfal li rċevew mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosuppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet il-qlib minn mycophenolate mofetil għal immunosuppressant ieħor wassal għal titjib fis-sintomi respiratorji. Ir-riskju ta' bronkjektasi jista' jkun marbut ma' ipogammaglobulinemija jew ma' effett dirett fuq il-pulmun. Kien hemm ukoll rapporti iżolati ta' mard interstizjali tal-pulmun u fibrożi pulmonari, li uħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jiżviluppaw sintomi pulmonari persistenti, bħal sogħla u dispneja, jiġu investigati.

Demm u s-sistema immuni

Pazjenti li jirċievu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu sorveljati għan-newtropenja, li tista' tkun relatata ma' Mycophenolate mofetil Teva innifsu, prodotti mediċinali konkomitanti, infezzjonijiet minn vajrusis, jew xi kombinazzjoni ta' dawn il-kawżi. Pazjenti li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jittieħdulhom l-għadd komplut tad-demm kull ġimgħa għall-ewwel xahar, darbtejn fix-xahar għat-tieni u t-tielet xhur ta' trattament imbagħad kull xahar matul l-ewwel sena. Jekk tiżviluppa n-newtropenija (għadd ta' newtrofils assolut $< 1.3 \times 10^3/\mu L$) jkun aħjar li Mycophenolate mofetil Teva jiġi interrot jew imwaqqaf.

F'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kienu rrappurtati każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (pure red cell aplasia - PRCA). Il-mekkaniżmu ta' PRCA ikkawżata minn mycophenolate mofetil mhuwiex magħruf. PRCA tista' tgħaddi bi tnaqqis fid-doża jew jekk twaqqaf it-terapija ta' Mycophenolate mofetil Teva. F'pazjenti li rċevew trapjant, bidliet fit-terapija ta' Mycophenolate mofetil Teva għandhom isiru biss taħt superviżjoni xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' tiċħid tal-organu trapjantat (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkunu qed jirċievu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe evidenza ta' infezzjoni, tbenġil mhux mistenni, fsada jew xi manifestazzjoni oħra ta' insuffiċjenza tal-mudullun.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li waqt trattament b'Mycophenolate mofetil Teva, il-vaċċinazzjonijiet jistgħu jkunu anqas effettivi u l-użu ta' vaċċini ħajjin imma attenwati għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5). Il-vaċċin kontra l-influwenza jista' jkun ta' siwi. Dawk li jippreskrivu għandhom jirreferu għall-gwidi nazzjonali tat-tilqim kontra l-influwenza.

Gastro-intestinali

Mycophenolate mofetil ġie assoċjat ma' inċidenza akbar ta' avvenimenti avversi tas-sistema diġestiva, inkluż każi mhux tas-soltu ta' ulċerazzjoni, emorraġija u perforazzjoni fl-apparat gastrointestinali. Mycophenolate mofetil Teva għandu jiġi mgħoti b'kawtela 'l pazjenti b'mard attiv serju tas-sistema diġestiva.

Mycophenolate mofetil Teva huwa impeditur ta' inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). Għalhekk, għandu jiġi evitat f'pazjenti li għandhom defiċjenza ereditarja rari ta' hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) bħal ma' huma s-sindromi Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Interazzjonijiet

In vista tat-tnaqqis sinifikattiv fl-AUC (erja taħt il-kurva) jew MPA minn cholestyramine, għandha tiġi użata l-kawtela fl-użu konkomitanti ta' Mycophenolate mofetil Teva ma' prodotti mediċinali li jiddisturbaw iċ-ċirkulazzjoni mill-ġdid enteroepatika minħabba l-potenzjal li jnaqqas l-effikaċja ta' Mycophenolate mofetil Teva.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta wieħed jibdel terapija kombinata minn korsijiet li fihom immunosoppressanti, li jfixklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid ta' MPA, eż. ciclosporin, għal sustanzi oħrajn li m'għandhomx dan l-effett, eż. tacrolimus, sirolimus, belatacept, jew vice versa, peress li dan jista' jwassal għal tibdil fl-esponiment għal MPA. Mediċini li jfixklu ċ-ċiklu enteroepatiku ta' MPA (eż. cholestyramine, antibijotiċi) għandhom jintużaw b'attenzjoni minħabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-livelli fil-plażma u l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jista' jkun xieraq monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' MPA meta tinbidel it-terapija kombinata (eż. minn ciclosporin għal tacrolimus jew viċe versa) jew biex tiġi żgurata immunosoppressjoni adegwata f'pazjenti b'riskju immunoloġiku għoli (eż. riskju ta' tiċħid, trattament b'antibijotiċi, żieda jew tneħħija ta' medikazzjoni li tikkawża interazzjoni).

Huwa rakkomandat li mycophenolate mofetil ma jingħatax flimkien ma' azathioprine, għaliex għoti fl-istess waqt bħal dan ma ġiex studjat.

Il-proporzjon tar-riskju u l-benefiċju ta' teħid ta' mycophenolate mofetil ma' sirolimus għadu ma ġiex stabbilit (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' avvenimenti avversi bħal ċertu infezzjonijiet (inkluż marda ta' invażjoni ta' *cytomegalovirus* fit-tessut) u possibbilment emorraġija gastrointestinali u edema pulmonari, meta mqabbla ma' individwi iżgħar (ara sezzjoni 4.8).

Effetti teratoġeniċi

Mycophenolate huwa teratoġen qawwi fil-bnedmin. Wara esponiment għal MMF waqt it-tqala kienu rrappurtati abort spontanju (rata ta' 45% sa 49%) u malformazzjonijiet konġenitali (rata stmata ta' 23% sa 27%). Għalhekk, Mycophenolate mofetil Teva huwa kontraindikat waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunux disponibbli trattamenti alternattivi xierqa biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir dwar ir-riskji u għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet ipprovduti fis-sezzjoni 4.6 (eż. metodi ta' kontraċezzjoni, ittestjar għat-tqala) qabel, matul u wara terapija b'mycophenolate. It-tobba għandhom jiżguraw li nisa li jieħdu mycophenolate jifhmu r-riskju ta' ħsara lit-tarbija, il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva, u l-ħtieġa li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom b'mod immedjat jekk ikun hemm possibbiltà ta' tqala.

Kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6)

Minħabba evidenza klinika robusta li turi riskju għoli ta' abort u malformazzjonijiet konġenitali meta mycophenolate mofetil jintuża waqt it-tqala, għandu jittieħed kull sforz biex tiġi evitata t-tqala waqt it-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw tal-inqas forma waħda ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3) qabel ma tinbeda terapija b'Mycophenolate mofetil Teva waqt it-terapija u għal sitt ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija, sakemm l-astinenza ma tkunx il-metodu magħżul ta' kontraċezzjoni. Żewġ forom komplimentari ta' kontraċezzjoni fl-istess waqt huma ppreferuti biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' falliment tal-kontraċettiv u tqala mhux intenzjonata.

Għal parir dwar il-kontraċezzjoni għall-irġiel ara sezzjoni 4.6.

Materjal edukattiv

Sabiex jgħin lill-pazjenti sabiex jevitaw esponiment tal-fetu għal mycophenolate u biex jipprovdi informazzjoni importanti addizzjonali dwar is-sigurtà, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq se jipprovdi materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Il-materjal edukattiv se jsaħħaħ it-twissijiet dwar it-teratoġeniċità ta' mycophenolate, jipprovdi parir dwar kontraċezzjoni qabel tinbeda t-terapija u gwida dwar il-ħtieġa ta' testijiet tat-tqala. Informazzjoni sħiħa għall-pazjent dwar ir-riskju teratoġeniku u miżuri ta' prevenzjoni tat-tqala għandhom jingħataw mit-tabib lil nisa li jistgħu joħorġu tqal u, kif xieraq, lill-pazjenti rġiel.

Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf mycophenolate. L-irġiel m'għandhomx jagħtu semen matul it-terapija jew għal 90 ġurnata wara li jitwaqqaf mycophenolate.

Eċċipjent

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Aciclovir
Konċentrazzjonijiet ogħla fil-plażma ta' aciclovir kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti ma' aciclovir meta mqabbel mal-għoti ta' aciclovir waħdu. It-tibdiliet fil-farmakokinetiċi MPAG (phenolic glucuronide ta' MPA) (MPAG tiżdied bi 8%) huma minimi u mhumiex ikkunsiderati klinikament sinifikattivi. Peress li konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG jiżdiedu fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, kif jiġri lill-konċentrazzjonijiet ta' aciclovir, jeżisti l-potenzjal għal mycophenolate mofetil u aciclovir, jew il-prodrugs tiegħu, eż. valaciclovir, li jikkompetu għat-tnixxija tubulari u jista' jkun hemm aktar żidiet fil-konċentrazzjonijiet taż-żewġ sustanzi.

Antaċidi u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs - *proton pump inhibitors*)
Tnaqqis fl-espożizzjoni għal MPA kien osservat meta antaċidi, bħal magnesium u aluminium hydroxides, u PPIs, inkluż lansoprazol u pantoprazol, ingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' tiċħid ta' trapjant jew ir-rati ta' telf ta' trapjant bejn pazjenti fuq mycophenolate mofetil li jieħdu PPIs vs pazjenti fuq mycophenolate mofetil li ma kinux qed jieħdu PPIs, ma kinux osservati differenzi sinifikanti. Din id-*data* ssostni estrapolazzjoni ta' din is-sejba għall-antaċidi kollha peress li t-tnaqqis fl-espożizzjoni meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' magnesium u aluminium hydroxides huwa ferm inqas minn meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' PPIs.

Prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid (eż. cholestyramine, ciclosporin A, antibijotiċi)
Għandu jkun hemm kawtela bi prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid minħabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil.

*Cholestyramine*
Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 1.5 g ta' mycophenolate mofetil lil individwi normali f'saħħithom li kienu ttrattati minn qabel b'4 g tliet darbiet kuljum (TID) ta' cholestyramine għal 4 ijiem, kien hemm tnaqqis ta' 40% fl-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.2). Għandu jkun hemm kawtela waqt l-għoti flimkien minħabba l-potenzjal li tonqos l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil.

*Ciclosporin A*
Il-farmakokinetika ta' ciclosporin A (CsA) mhumiex affettwata b'mycophenolate mofetil. Mill-banda l-oħra, jekk it trattament konkomitanti b'CsA jiġi mwaqqaf, huwa mistenni li jkun hemm żieda ta' madwar 30% fl-AUC ta' MPA. CsA ifixkel ir-riċiklaġġ enteropatiku ta' MPA, u jwassal għal tnaqqis ta' 30-50% fl-esponiment għal MPA f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi kkurati b'mycophenolate mofetil u CsA meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu sirolimus jew belatacept u dożi simili ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4). Bil-maqlub, għandhom ikunu mistennija bidliet fl-esponiment għal MPA meta pazjenti jinqalbu minn CsA għal wieħed mill-immunosoppressanti li ma jfixklux iċ-ċiklu enteroepatiku ta' MPA.

Antibijotiċi li jeliminaw batterji li jipproduċu β-glucuronidase fl-intestini (eż. klassijiet ta' antibijotiċi ta' aminoglycoside, cephalosporin, fluoroquinolone, u penicillin) jistgħu jinterferixxu maċ-

ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid ta' MPAG/MPA u b'hekk iwasslu għal esponiment sistemiku għal MPA imnaqqas. Hemm disponibbli informazzjoni dwar l-antibijotiċi li ġejjin:

*Ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid*
Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA ta' qabel id-doża (konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi) ta' madwar 50% kienu rrappurtati f'pazjenti li rċevew trapjant tal-kliewi fil-ġranet eżatt wara l-bidu ta' ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid orali. Dan l-effett kellu tendenza li jonqos hekk kif jitkompla l-użu tal-antibijotiku u li jieqaf fi żmien ftit ġranet mit-twaqqif tal-antibijotiku. Il-bidla fil-livell ta' qabel id-doża tista' ma tirrappreżentax b'mod preċiż il-bidliet fl-esponiment globali għal MPA. Għalhekk, fin-nuqqas ta' evidenza klinika ta' disfunzjoni tal-organu trapjantat, bidla fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva normalment m'għandhiex tkun neċessarja. Madankollu, waqt il-kombinazzjoni u eżatt wara trattament b'antibijotiċi għandha ssir sorveljanza klinika mill-viċin.

*Norfloxacin u metronidazole*
F'voluntiera f'saħħithom, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni sinifikanti meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' norfloxacin jew metronidazole separatament. Madankollu, norfloxacin u metronidazole flimkien naqqsu l-esponiment għal MPA b'madwar 30% wara doża waħda ta' mycophenolate mofetil .

*Trimethoprim/sulphamethoxazole*
Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-bijodisponibiltà ta' MPA.

<u>Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-*glucuronidation* (eż. isavuconazole, telmisartan)</u>
L-għoti flimkien ma' mediċini li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni ta' MPA jista' jibdel l-esponiment għal MPA. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil.

*Isavuconazole*
Ġiet osservata żieda ta' 35% fl-esponiment ($AUC_{0-\infty}$) ta' MPA bl-għoti flimkien ma' isavuconazole.

<u>Telmisartan</u>
Għoti ta' telmisartan flimkien ma' mycophenolate mofetil wassal għal tnaqqis ta' madwar 30% fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA. Telmisartan ibiddel l-eliminazzjoni ta' MPA billi jtejjeb l-espressjoni ta' PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), li mbagħad twassal għal espressjoni u attività ta' uridine diphosphate glucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9) imsaħħa. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' tiċħid ta' trapjant, ir-rati ta' telf tat-trapjant jew il-profili ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti li rċevew mycophenolate mofetil bi u mingħajr medikazzjoni ta' telmisartan fl-istess waqt, ma kinux osservati konsegwenzi kliniċi ta' interazzjoni farmakokinetika bejn mediċina u oħra.

<u>Ganciclovir</u>
Ibbażat fuq ir-riżultati ta' stħarriġ b'għoti ta' doża ewlenija tad-dożi rakkomandati ta' mycophenolate mofetil b'mod orali u ganciclovir intravenuż u l-effetti magħrufa dwar l-indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.2) u ganciclovir, huwa antiċipat li l-għoti konkomittanti ta' dawn iż-żewġ mediċini (li jikkompetu għall-mekaniżmi ta' tnixxija mit-tubuli tal-kliewi) jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' MPAG u ganciclovir. L-ebda tibdil sostanzjali ma huwa antiċipat u aġġustament tad-doża ta' mycophenolate mofetil mhux meħtieġ. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fejn Mycophenolate mofetil Teva u ganciclovir jew il-prodrugs tagħha, eż. valganciclovir, huma mgħotijin konkomitantement ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża għal ganciclovir għandhom jiġu osservati u l-pażjenti moniterjati bir-reqqa.

<u>Kontraċettivi orali</u>
Il-farmakodinamika u l-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma kinux effettwati sa livell klinikament rilevanti mill-għoti konkomitanti ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 5.2).

<u>Rifampicin</u>

F’pazjenti li mhux qed jieħdu wkoll ciclosporin, it-teħid konkomitanti ta’ mycophenolate mofetil u rifamicin irriżulta fi tnaqqis fl-espożizzjoni għal MPA ($AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$) ta’ 18% sa 70%. Huwa rakkomandat li l-livelli ta’ espożizzjoni ta’ MPA jiġu monitorati u sabiex id-dożi ta’ Mycophenolate mofetil Teva jiġu aġġustati skont dan sabiex tibqa’ tiġi mantenuta l-effikaċja klinika meta rifampicin tiġi mogħtija ma’ dan.

Sevelamer
Tnaqqis f’$C_{max}$ u $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ ta’ MPA bi 30 % u 25 % rispettivament kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti flimkien ma’ sevelamer mingħajr konsegwenzi kliniċi (i.e. riġettazzjoni tat-trapjant). Madankollu, huwa rakkomandat li Mycophenolate mofetil Teva jiġi mogħti ta’ lanqas siegħa qabel jew tliet sigħat wara it-teħid ta’ sevelamer biex jitnaqqas kemm jista’ l-impatt tal-assorbiment ta’ MPA. M’hemmx *data* disponibbli dwar mycophenolate mofetil ma’ phosphate binders oħra li m’humiex sevelamer.

Tacrolimus
F’pazjenti li rċevew trapjant tal-fwied li nbdew fuq mycophenolate mofetil u tacrolimus, l-AUC u Cmax ta’ MPA, l-metabolit attiv ta’ mycophenolate mofetil, ma kinux affettwati b’mod sinifikanti mill-għoti fl-istess waqt ta’ tacrolimus. B’kuntrast, kien hemm żjieda ta’ madwar 20% fl-AUC ta’ tacrolimus meta dożi multipli ta' mycophenolate mofetil (1.5 g [BID], filgħodu u filgħaxija) ingħataw lil pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied li kienu qed jieħdu tacrolimus. Iżda, f’pazjenti bi trapjant renali, il-konċentrazzjoni ta’ tacrolimus ma dehritx li nbidlet minn mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Vaċċini b’mikrobi ħajjin
Vaċċini b’mikrobi ħajjin m’għandhomx jingħataw lil pazjenti b’indeboliment fir-rispons immuni. Ir-rispons tal-antikorpi għal tilqim ieħor jista’ jkun imnaqqas (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika
Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti.

Interazzjonijiet potenzjali
L-għoti flimkien ta’ probenecid u mycophenolate mofetil lil xadini żied l-AUC fil-plażma ta’ MPAG bi 3 darbiet. Għalhekk, sustanzi oħra li huma magħrufa li jgħaddu minn sekrezzjoni tubulari mill-kliewi, jistgħu jikkompetu ma’ MPAG, u b’hekk jgħollu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ MPAG jew tas-sustanza l-oħra li tkun qed tgħaddi minn sekrezzjoni tubulari.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Waqt it-teħid ta’ mycophenolate t-tqala għandha tiġi evitata. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw tal-inqas forma waħda ta’ kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3) qabel ma tinbeda terapija b’Mycophenolate mofetil Teva, waqt it-terapija, u għal sitt ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija, sakemm l-astinenza ma tkunx il-metodu magħżul ta’ kontraċezzjoni. Żewġ forom komplimentari ta’ kontraċezzjoni fl-istess waqt huma ppreferuti.

Tqala

Mycophenolate mofetil Teva huwa kontraindikat waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant. It-trattament m’għandux jinbeda mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta’ test tat-tqala negattiv biex jiġi żgurat li ma jintużax b’mod mhux intenzjonat waqt it-tqala.

Pazjenti nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom ikunu konxji tar-riskju akbar ta’ telf tat-tqala u malformazzjonijiet konġenitali fil-bidu tat-trattament u għandhom jingħataw parir dwar il-prevenzjoni u l-ippjanar tat-tqala.

Qabel ma jinbeda trattament b'Mycophenolate mofetil Teva, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom żewġ testijiet tat-tqala tas-serum jew tal-awrina negattivi b'sensittività ta' mill-inqas 25 mIU/mL negattivi sabiex jiġi eskluż esponiment mhux intenzjonat ta' embriju għal mycophenolate. Huwa rakkomandat li jitwettaq it-tieni test 8 – 10 ijiem wara l-ewwel test. Għal trapjanti minn donaturi mejtin, jekk ma jkunx possibbli li jsiru żewġ testijiet 8 - 10 ijiem bogħod minn xulxin qabel ma jibda t-trattament (minħabba ż-żmien tad-disponibilità tal-organu li se jiġi trapjantat), għandu jsir test tat-tqala eżatt qabel ma jinbeda t-trattament u test ieħor 8 - 10 ijiem wara. Testijiet tat-tqala għandhom jiġu ripetuti kif meħtieġ klinikament (eż. wara kwalunkwe rapport ta' waqfien tal-kontraċezzjoni). Ir-riżultati tat-testijiet kollha tat-tqala għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom hekk kif jinqabdu tqal.

Mycophenolate huwa teratoġen qawwi fil-bnedmin, b'żieda fir-riskju ta' aborti spontanji u malformazzjonijiet konġenitali f'każ ta' esponiment waqt it-tqala:
- Aborti spontanji kienu rrappurtati f'45 sa 49% ta' nisa tqal esposti għal mycophenolate mofetil imqabbla ma' rata rappurtata ta' bejn 12 u 33% f'pazjenti bi trapjant ta' organi solidi ttrattati b'immunosoppressanti oħra minbarra mycophenolate mofetil.
- Abbażi ta' rapporti mil-letteratura, malformazzjonijiet seħħew fi 23 sa 27% ta' twelid ħaj f'nisa esposti għal mycophenolate mofetil waqt it-tqala (imqabbla ma' 2 sa 3% ta' twelid ħaj fil-popolazzjoni ġenerali u madwar 4 sa 5% ta' twelid ħaj f'riċevituri ta' trapjant ta' organi solidi ttrattati b'immunosoppressanti minbarra mycophenolate mofetil).

Malformazzjonijiet konġenitali, inkluż rapporti ta' malformazzjonijiet multipli, kienu osservati wara t-tqegħid fis-suq fi tfal ta' pazjenti esposti għal mycophenolate flimkien ma' immunosoppressanti oħra waqt it-tqala. Il-malformazzjonijiet li ġejjin kienu rrappurtati l-aktar frekwenti:
- Anormalitajiet tal-widnejn (eż. widna ta' barra ffurmata b'mod mhux normali jew nieqsa), atreżja tal-kanal estern tas-smigħ (widna tan-nofs);
- Malformazzjonijiet fil-wiċċ bħal xoffa mixquqa, palat mixquq, mikrognatija u iperteloriżmu tal-orbiti;
- Anormalitajiet tal-għajnejn (eż. koloboma);
- Mard konġenitali tal-qalb bħal difetti fis-septum tal-atriju u tal-ventriklu;
- Malformazzjonijiet tas-swaba' (eż. swaba' żejda, swaba' mwaħħla flimkien);
- Malformazzjonijiet tat-trakea u tal-esofagu (eż. atreżja tal-esofagu);
- Malformazzjonijiet fis-sistema nervuża bħal spina bifida;
- Anormalitajiet fil-kliewi.

Barra minn hekk, kien hemm rapporti iżolati tal-malformazzjonijiet li ġejjin:
- Mikroftalmija;
- ċesta konġenitali fil-*choroid plexus*;
- aġenesi tas-*septum pellucidum*;
- aġenesi tan-nerv tax-xamm.

Studji fl-annimali wrew tossiċità reproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

<u>Treddigħ</u>

Mycophenolate mofetil ġie muri li jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin ireddgħu. Mhux magħruf jekk din is-sustanza tiġiex eliminata fil-ħalib uman. Minħabba fir-riskju potenzjali għar-reazzjonijiet avversi serji għal mycophenolate mofetil fi trabi li jkunu mredda', Mycophenolate mofetil Teva huwa kontra-indikat f'ommijiet li jkunu qegħdin ireddgħu (ara sezzjoni 4.3).

<u>Irġiel</u>

L-evidenza klinika limitata disponibbli ma tindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet jew ta' korriment wara esponiment tal-missier għal mycophenolate mofetil.

MPA huwa teratoġen qawwi. Mhuwiex magħruf jekk MPA huwiex preżenti fis-semen. Kalkoli bbażati fuq *data* mill-annimali juru li l-ammont massimu ta' MPA li potenzjalment jista' jiġi trasferit lill-mara huwa tant baxx li mhux probabbli li jkollu effett. Mycophenolate ntwera li huwa ġenotossiku fi studji fuq l-annimali f'konċentrazzjonijiet li jaqbżu l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem b'marġini żgħar biss hekk li r-riskju ta' effetti ġenotossiċi fuq iċ-ċelluli tal-isperma ma jistax jiġi eskluż għalkollox.

Għalhekk, huma rakkomandati l-miżuri ta' prekawzjoni li ġejjin: pazjenti rġiel attivi sesswalment jew is-sieħba nisa tagħhom huma rakkomandati jużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament tal-pazjent raġel u għal mill-inqas 90 jum wara l-waqfien ta' mycophenolate mofetil. Pazjenti rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu mgħarrfa dwar u jiddiskutu ma' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat dwar ir-riskji potenzjali tat-tnissil ta' tarbija.

Fertilità

Mycophenolate mofetil ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien irġiel b'dożi mill-ħalq sa 20 mg/kg/jum. L-esponiment sistemiku b'din id-doża jirrappreżenta 2 – 3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 2 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi u 1.3 – 2 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-qalb. Fi studju dwar il-fertilità u r-riproduzzjoni fin-nisa li sar fil-firien, dożi mill-ħalq ta' 4.5 mg/kg/jum wasslu għal malformazzjonijiet (inklużi anoftalmja, agnatja, u idroċefalu) fl-ewwel ġenerazzjoni ta' frieħ fin-nuqqas ta' tossiċità għall-omm. L-esponiment sistemiku b'din id-doża kien madwar 0.5 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 2 g/jum għall-pazjenti bi trapjant tal-kliewi u madwar 0.3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/jum għall-pazjenti bi trapjant tal-qalb. Ma kien evidenti l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-parametri riproduttivi fl-ommijiet jew fil-ġenerazzjoni ta' wara.

## 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Mycophenolate mofetil għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.
Mycophenolate mofetil jista' jikkawża ħedla ta' ngħas, konfużjoni, sturdament, rogħda jew pressjoni baxxa, u għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw parir li għandu jkun hemm kawtela meta jsuqu jew jużaw magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
Dijarea (sa 52.6%), lewkopenija (sa 45.8%), infezzjonijiet batteriċi (sa 39.9%) u rimettar (sa 39.1%) kienu fost ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni u/jew serji assoċjati mal-għoti ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' ciclosporin u kortikosterojdi. Hemm ukoll evidenza ta' frekwenza ogħla ta' ċertu tipi ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi u mill-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati fit-Tabella 1, skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA flimkien mal-frekwenzi tagħhom. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000) u rari ħafna (<1/10,000). Minħabba d-differenzi kbar osservati fil-frekwenza ta' ċerti reazzjonijiet avversi tul l-indikazzjonijiet ta' trapjanti differenti, il-frekwenza hija ppreżentata b'mod separat għal pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-fwied u tal-qalb.

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi**

| **Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi** | **Trapjant tal-kliewi** | **Trapjant tal-fwied** | **Trapjant tal-qalb** |
|---|---|---|---|
| | Frekwenza | Frekwenza | Frekwenza |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | | |
| Infezzjonijiet batteriċi | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Infezzjonijiet fungali | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Infezzjonijiet mill-protożoa | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Infezzjonijiet virali | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)** | | | |
| Neoplażma beninna tal-ġilda | Komuni | Komuni | Komuni |
| Limfoma | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Disturb limfoproliferattiv | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Neoplażma | Komuni | Komuni | Komuni |
| Kanċer tal-ġilda | Komuni | Mhux komuni | Komuni |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | | |
| Anemija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Insuffiċjenza tal-mudullun | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Ekkimożi | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Lewkoċitożi | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Lewkopenija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Panċitopenija | Komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Psewdolimfoma | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Tromboċitopenija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | |
| Aċidożi | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Iperkolesterolemija | Komuni ħafna | Komuni | Komuni ħafna |
| Ipergliċemija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Iperkalimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Iperlipidimja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Ipokalċemija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni |
| Ipokalimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipomanjeżimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipofosfatemija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni |
| Iperurikimja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Gotta | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fil-piż | Komuni | Komuni | Komuni |
| **Disturbi psikjatriċi** | | | |
| Stat konfuż | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Depressjoni | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Insomnja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Aġitazzjoni | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Ansjetà | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ħsibijiet mhux normali | Mhux komuni | Komuni | Komuni |

| Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi | Trapjant tal-kliewi | Trapjant tal-fwied | Trapjant tal-qalb |
|---|---|---|---|
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | |
| Sturdament | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Uġigħ ta' ras | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipertonija | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Paresteżija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ħedla ta' ngħas | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Rogħda | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Konvulżjoni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Disgewżja | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| **Disturbi fil-qalb** | | | |
| Takikardija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi vaskulari** | | | |
| Pressjoni għolja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Pressjoni baxxa | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Trombożi fil-vini | Komuni | Komuni | Komuni |
| Vasodilatazzjoni | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Bronkjektasi | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Sogħla | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Qtugħ ta' nifs | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Marda tal-interstizju tal-pulmun | Mhux komuni | Rari ħafna | Rari ħafna |
| Effużjoni fil-plewra | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Fibrożi pulmonari | Rari ħafna | Mhux komuni | Mhux komuni |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | | |
| Nefħa fl-addome | Komuni | Komuni ħafna | Komuni |
| Uġigħ fl-addome | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Kolite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Stitikezza | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fl-aptit | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Dijarea | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Dispepsja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Esofaġite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tifwiq | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Gass | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Gastrite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ulċera gastro-intestinali | Komuni | Komuni | Komuni |
| Iperplasija tal-ħanek | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ileus | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ulċerazzjoni fil-ħalq | Komuni | Komuni | Komuni |
| Dardir | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |

| Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi | Trapjant tal-kliewi | Trapjant tal-fwied | Trapjant tal-qalb |
|---|---|---|---|
| Pankreatite | Mhux komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Stomatite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Rimettar | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | | | |
| Sensittività eċċessiva | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Ipogammaglobulinemija | Mhux komuni | Rari ħafna | Rari ħafna |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm | Komuni | Komuni | Komuni |
| Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm | Komuni | Mhux komuni | Komuni ħafna |
| Żieda ta' enzimi tal-fwied | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Epatite | Komuni | Komuni ħafna | Mhux komuni |
| Iperbilirubinimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Suffejra | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda** | | | |
| Akne | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Alopeċja | Komuni | Komuni | Komuni |
| Raxx | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipertrofija tal-ġilda | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | |
| Artralġja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Dgħufija fil-muskoli | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | | |
| Żieda ta' kreatinina fid-demm | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Żieda ta' urea fid-demm | Mhux komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ematurja | Komuni ħafna | Komuni | Komuni |
| Indeboliment renali | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | | | |
| Astenja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Sirdat | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Edema | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ftuq | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Telqa kbira | Komuni | Komuni | Komuni |
| Uġigħ | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Deni | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Sindrome infjammatorju akut assoċjat ma' inibituri tas-sintesi tal-purines *de novo* | Mhux Komuni | Mhux Komuni | Mhux Komuni |

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Mard malinn*
Pazjenti li jkunu fuq korsijiet immunosoppressivi li jinvolvu kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali inkluż mycophenolate mofetil, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi u mard malinn ieħor,

partikolarment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4). *Data* ta' siġurtà fuq tliet snin f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u tal-qalb ma wrew l-ebda bidla mhux mistennija fl-inċidenza ta' mard malinn meta mqabbel ma' *data* ta' sena. Pazjenti bi trapjanti tal-fwied kienu segwiti għal tal-anqas sena, iżda għal anqas minn 3 snin.

*Infezzjonijiet*
Il-pazjenti kollha ttrattati b'immunosoppressanti għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet batteriċi, virali u fungali (li wħud minnhom jistgħu jwasslu għal riżultat fatali), inklużi dawk ikkawżati minn organiżmi opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses inattivi. Ir-riskju jikber aktar ma tikber it-tagħbija immunosoppressiva totali (ara sezzjoni 4.4). L-aktar infezzjonijiet serji kienu sepsis, peritonite, meninġite, endokardite, tuberkulożi u infezzjoni atipika kkawżata minn mycobacteria. L-aktar infezzjonijiet opportunisti komuni f'pazjenti li qegħdin jingħataw mycophenolate mofetil (2 g jew 3 g kuljum) ma' immunosoppressivi oħrajn fi provi kliniċi kkontrolati ta' pazjenti bi trapjanti tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied li kienu segwiti għal tal-anqas sena kienu candida mukokutanea, ċitomegalovajrus (CMV) viremja/sindromu CMV u Herpes simplex. Il-proporzjon ta' pazjenti b'viremja/sindromu CMV kien ta' 13.5%.
Każijiet ta' nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż mycophenolate mofetil.

*Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*
Ċitopeniji, inklużi lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u panċitopenija, huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil u jistgħu jwasslu jew jikkontribwixxu għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet u emorraġiji (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrappurtati agranuloċitożi u newtropenija; għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ regolari ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapporti ta' anemija aplastika u insuffiċjenza tal-mudullun f'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil, li wħud minnhom kienu fatali.

F'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil kienu rrappurtati każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*) (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil kienu osservati każijiet iżolati ta' morfoloġija mhux normali ta' newtrofili, inkluża l-anomalija miksuba ta' Pelger-Huet. Dawn il-bidliet mhumiex assoċjati ma' funzjoni indebolita tan-newtrofili. F'investigazzjonijiet ematoloġiċi, dawn il-bidliet jistgħu jissuġġerixxu, 'bidla lejn ix-xellug' fil-maturità tan-newtrofili, u f'pazjenti immunosoppressi, bħal dawk li qed jirċievu mycophenolate mofetil, dan jista' jiġi interpretat b'mod żbaljat bħala sinjal ta' infezzjoni.

*Disturbi gastro-intestinali*
L-aktar disturbi gastro-intestinali serji kienu ulċerazzjoni u emorraġija li huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil. Ulċeri fil-ħalq, fl-esofagu, fl-istonku, fid-duwodenu, u fl-imsaren ħafna drabi kkomplikati minn emorraġija, kif ukoll rimettar ta' demm, melena, u forom emorraġiċi ta' gastrite u kolite kienu rrappurtati b'mod komuni matul il-provi kliniċi pivitali. L-aktar disturbi gastro-intestinali komuni, madankollu, kienu dijarea, dardir u rimettar. Investigazzjoni endoskopika ta' pazjenti b'dijarea relatata ma' mycophenolate mofetil żvelat każijiet iżolati ta' atrofija tal-villi tal-imsaren (ara sezzjoni 4.4).

*Sensittività eċċessiva*
Kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu edema anġjonewrotika u reazzjoni anafilattika.

*Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas*
Każijiet ta' abort spontanju kienu rrappurtati f'pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil, il-biċċa l-kbira fl-ewwel trimestru, ara sezzjoni 4.6.

*Disturbi konġenitali*

Malformazzjonijiet konġenitali kienu osservati wara t-tqegħid fis-suq fi tfal ta' pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra, ara sezzjoni 4.6.

*Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*
F'pazjenti ttrattati b'mucophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kien hemm rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u ta' fibrożi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Kien hemm ukoll rapporti ta' bronkjektasi fi tfal u adulti.

*Disturbi fis-sistema immuni*
Ipogammaglobulinemija kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra.

*Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*
Edema, inkluża edema periferali, tal-wiċċ u tal-iskrotu, kienet irrappurtata b'mod komuni ħafna matul il-provi pivitali. Uġigħ muskolu-skeletriku bħal uġigħ fil-muskoli, u wġigħ fl-għonq u fid-dahar kienu rrappurtati b'mod komuni ħafna wkoll.

Sindrome infjammatorju akut assoċjat ma' inibituri tas-sintesi tal-purines *de novo* ġie deskritt minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bħala reazzjoni proinfjammatorja paradossikali assoċjata ma' mycophenolate mofetil u mycophenolic acid, ikkaratterizzata minn deni, artralġja, artrite, uġigħ fil-muskoli u markaturi infjammatorji elevati. Rapporti ta' każijiet mil-letteratura wrew titjib mgħaġġel wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*
It-tip u l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi fi studju kliniku li fih iddaħħlu 92 pazjent pedjatriku b'età minn sentejn sa 18-il sena li ngħataw 600 mg/$m^2$ mycophenolate mofetil mill-ħalq darbtejn kuljum, ġeneralment kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti adulti li ngħataw 1 g ta' mycophenolate mofetil darbtejn kuljum. Madankollu, l-avvenimenti avversi relatati mat-trattament li ġejjin kienu aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika, speċjalment tfal taħt l-età ta' 6 snin, meta mqabbla ma' adulti: dijarea, sepsis, lewkopenija, anemija u infezzjoni.

*Anzjani*
Ġeneralment, pazjenti anzjani (≥ 65 sena) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi minħabba immunosoppressjoni. Pazjenti anzjani li jkunu qed jirċievu Mycophenolate mofetil Teva bħala parti minn kors immunosoppressiv kombinat, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' ċertu infezzjonijiet (inkluż mard b'cytomegalovirus invasiv fit-tessut) u possibbilment emorraġija gastro-intestinali u edema fil-pulmun meta mqabbla ma' individwi iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

### 4.9 Doża eċċessiva

Waslu rapporti ta' dożi eċċessivi b'mycophenolate mofetil minn provi kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'ħafna minn dawn il-każijiet l-ebda każ avvers ma ġie rapportat. F'dawk il-każijiet meta każijiet avversi kienu rapportati, il-każijiet jaqgħu fil-profil ta' sigurtà magħrufa tal-prodott mediċinali.

Huwa mistenni li doża eċċessiva ta' mycophenolate mofetil tista' tirriżulta possibbilment fi trażżin żejjed tas-sistema immuni u suxxettibilità akbar għal infezzjonijiet u suppressjoni tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiżviluppa n-newtropenja, Mycophenolate mofetil Teva għandu jiġi mwaqqaf jew

id-doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

L-emodijalisi mhijiex mistennija li tneħħi ammonti sinifikanti ta' MPA jew MPAG. Sekwestranti tal-aċidu biljari, bħal cholestyramine, jistgħu jnaqqsu MPA billi titnaqqas iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-mediċina (ara sezzjoni 5.2).

# 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

## 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini immunosoppressanti, Kodiċi ATC: LO4A A06

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Mycophenolate mofetil huwa l-2-morpholinoethyl ester ta' mycophenolic acid (MPA). MPA huwa impeditur silettiv, mhux kompettitiv u impeditur reversibbli ta' IMPDH, u għalhekk jimpedixxi l-passaġġ *de novo* tas-sintesi ta' guanosine nucleotide mingħajr ma jinkorporah fid-DNA. Peress li limfoċiti T u B huma kritikament dipendenti għall-proliferazzjoni tagħhom fuq sintesi *de novo* ta' purini mentri tipi ta' ċelloli oħrajn jistgħu jużaw passaġġi ta' salvataġġ, MPA għandu effetti ċitostatiċi aktar potenti fuq il-limfoċiti milli fuq ċelloli oħrajn.
Minbarra l-inibizzjoni tiegħu ta' IMPDH u d-deprivazzjoni ta' limfoċiti li tirriżulta, MPA jinfluwenza wkoll checkpoints ċellulari responsabbli għall-programmazzjoni metabolika tal-limfoċiti. Intwera, bl-użu ta' ċelluli T CD4+ tal-bniedem, li MPA jibdel l-attivitajiet traskrizzjonali fil-limfoċiti minn stat proliferattiv għal proċessi kataboliċi rilevanti għall-metaboliżmu u s-sopravivenza li jwasslu għal stat anerġiku taċ-ċelluli T, fejn iċ-ċelluli ma jibqgħux jirrispondu għall-antiġene speċifiku tagħhom.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara teħid orali, mycophenolate mofetil iġarrab assorbiment rapidu u estensiv u metaboliżmu komplut presistematiku għall-metabolit attiv, MPA. Kif muri mis-soppressjoni ta' riġett akut wara trapjant tal-kliewi, l-attività immunosoppressanti ta' mycophenolate mofetil hija kkorrelatata mal-konċentrazzjoni ta' MPA.
Il-bijodisponabilità medja ta' mycophenolate mofetil meħud oralment, ibbażata fuq MPA AUC, hija 94% relattiva ma' mycophenolate mofetil intravenuż. L-ikel m'għandu l-ebda effett fuq kemm jiġi assorbit (MPA AUC) mycophenolate mofetil meta jingħata f'dożi ta' 1.5 g BID lill-pazjenti bi trattament tal-kliewi. Madankollu, MPA $C_{max}$ kienet imnaqqsa b'40% fil-preżenza tal-ikel. Mycophenolate mofetil mhuwiex imkejjel sistemikament fil-plażma wara t-teħid orali.

Distribuzzjoni

Bħala riżultat taċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid, żidiet sekondarji fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' MPA normalment huma osservati f'madwar 6 - 12-il siegħa wara li tingħata d-doża. Tnaqqis fl-AUC ta' MPA ta' madwar 40% huwa assoċjat ma' għoti flimkien ma' cholestyramine (4 g TID), li jindika li hemm ammont sinifikattiv ta' ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid. F'konċentrazzjonijiet li huma klinikament relevanti MPA huwa 97% marbut mal-albumina tal-plażma. Fil-perjodu bikri ta' wara t-trapjant (< 40 ġurnata wara t-trapjant), il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied kellhom AUCs ta' MPA medji madwar 30% aktar baxxi u $C_{max}$ madwar 40% aktar baxxa meta mqabbel mal-perjodu tard ta' wara t-trapjant (3 - 6 xhur wara t-trapjant).

Bijotrasformazzjoni

MPA huwa metabolizzat l-aktar minn glucuronyl transferase (isoforma UGT1A9) biex jifforma l-glucuronide fenoliku mhux attiv ta' MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jiġi mibdul mill-ġdid għal MPA ħieles permezz taċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid. Jiġi ffurmat ukoll acylglucuronide minuri

(AcMPAG). AcMPAG huwa farmakoloġikament attiv u hemm suspett li huwa responsabbli għal xi wħud mill-effetti sekondarji ta' MMF (dijarea, lewkopenija).

Eliminazzjoni

Ammont negliġibbli ta' sustanza hija merħija bħala MPA (< 1% tad-doża) fl-awrina. Għoti mill-ħalq ta' mycophenolate mofetil radjutikkettat iwassal għal irkupru komplut tad-doża mogħtija b'93% tad-doża mgħotija miġbura mill-ġdid fl-awrina u 6% miġbura mill-ġdid mill-ippurgar. Il-parti l-kbira (madwar 87%) tad-doża mgħotija hija eliminata fl-awrina bħala MPAG.

F'konċentrazzjonijiet li niltaqgħu magħhom klinikament, MPA u MPAG mhumiex imneħħijin bl-emodializi. Madankollu, f'konċentrazzjonijiet ta' MPAG fil-plażma għoljin (> 100 µg/mL), ammonti żgħar ta' MPAG huma mneħħijin. Billi jfixklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-mediċina, sekwestranti tal-aċidi tal-bili bħal cholestyramine, inaqqsu l-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.9).

Id-dispożizzjoni ta' MPA tiddependi fuq diversi trasportaturi. Polipeptidi organiċi li jittrasportaw l-anjoni (OATPs - *organic anion-transporting polypeptides*) u proteina 2 assoċjata ma' reżistenza għal ħafna mediċini (MRP2 - *multidrug resistance-associated protein 2*) huma involuti fid-dispożizzjoni ta' MPA; isoformi ta' OATP, MRP2 u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*) huma trasportaturi assoċjati mat-tneħħija biljari ta' glucuronides. Proteina 1 ta' reżistenza għal ħafna mediċini (MDR1 - *multidrug resistance protein 1*) hija kapaċi wkoll li tittrasporta MPA, iżda l-kontribut tagħha jidher li huwa limitat għall-proċess ta' assorbiment. Fil-kliewi MPA u l-metaboliti tiegħu jinteraġixxu b'mod qawwi ma' trasportaturi organiċi ta' anjoni renali.

Iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tinterferixxi mad-determinazzjoni preċiża tal-parametri tad-dispożizzjoni ta' MPA; jistgħu jiġu indikati valuri evidenti biss. F'voluntiera f'saħħithom u f'pazjenti b'marda awtoimmuni ġew osservati valuri approssimattivi tat-tneħħija ta' 10.6 L/siegħa u 8.27 L/siegħa rispettivament u valuri tal-half-life ta' 17-il siegħa. F'pazjenti bi trapjant, il-valuri medji tat-tneħħija kienu ogħla (medda ta' 11.9-34.9 L/siegħa) u l-valuri medji tal-half-life kienu iqsar (5-11-il siegħa) bi ftit li xejn differenza bejn il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-fwied jew tal-qalb. Fil-pazjenti individwali, dawn il-parametri tal-eliminazzjoni jvarjaw abbażi tat-tip ta' trattament flimkien ma' immunosoppressanti oħra, iż-żmien wara t-trapjant, il-konċentrazzjoni ta' albumina fil-plażma u l-funzjoni tal-kliewi. Dawn il-fatturi jispjegaw għaliex jiġi osservat tnaqqis fl-esponiment meta mycophenolate mofetil jingħata flimkien ma' cyclosporine (ara sezzjoni 4.5) u għaliex il-konċentrazzjonijiet fil-plażma għandhom tendenza li jiżdiedu maż-żmien meta mqabbla ma' dak li jiġi osservat immedjatament wara t-trapjant.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment renali*
Fi studju fuq doża ewlenija (6 suġġetti/grupp), l-MPA AUC medju fil-plażma osservat f'suġġetti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever (rata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli < 25 mL/min/1.73 $m^2$) kienet 28 – 75% aktar għolja relattivament mal-medji osservati f'suġġetti normali u f'saħħithom jew suġġetti bi gradi anqas ta' indeboliment tal-kliewi. Madankollu, il-MPAG AUC medju ta' doża ewlenija kien minn 3-6 darbiet ogħla f'suġġetti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever milli f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew suġġetti normali u f'saħħithom, konsistenti mat-tneħħija mill-kliewi ta' MPAG kif magħrufa. Dożaġġ multiplu ta' mycophenolate mofetil f'pazjenti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever għadu ma giex mistħarreġ. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti bi trapjanti tal-qalb jew tal-fwied li jkollhom indeboliment kroniku tal-kliewi sever.

*Pazjenti b'funzjoni mdewwma tal-graft*
F'pazjenti b'funzjoni mdewwma tal-graft tal-kilwa wara t-trapjant, l-MPA $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ medju kien komparabbli ma dak li jidher f'pazjenti wara t-trapjant li ma kellhomx dewmien fil-funzjoni tal-graft. L-MPAG $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ medju tal-plażma kien 2-3 darbiet ogħla f'pazjenti wara t-trapjant li ma kellhomx dewmien fil-funzjoni tal-graft. Jista' jkun hemm żieda għaddiena fil-frazzjoni ħielsa u fil-

konċentrazzjoni tal-MPA fil-plażma f'pazjenti b'dewmien fil-funzjoni tal-graft tal-kilwa. Aġġustament fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva ma jidhirx li huwa meħtieġ.

*Indeboliment epatiku*
F'voluntieri b'ċirrożi alkoħolika, proċessi ta' glukorinazzjoni ta' MPA epatiċi kienu relativament mhux effettwati minn mard epatiku parenkimali. Effetti ta' mard epatiku fuq dawn il-proċessi probabbilment jiddependu fuq il-marda partikolari. Mard epatiku bi ħsara prinċipalment biljarja bħal ma' hija ċ-ċirrożi biljarja primarja, jista' juri effett differenti.

*Popolazzjoni pedjatrika*
Parametri farmakokinetiċi kienu evalwati f'49 pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-kliewi (età minn 2 sa 18-il sena) li ngħataw 600 mg/m$^2$ mycophenalate mofetil oralment darbtejn kuljum. Din id-doża kisbet valuri ta' MPA AUC simili għal dawk li dehru f'pazjenti adulti bi trapjanti tal-kliewi li kienu qegħdin jingħataw mycophenolate mofetil f'doża ta' 1 g BID fil-perijodi bikrin u dawk aktar tard ta' wara t-trapjant. Valuri ta' MPA AUC mifruxin fuq gruppi ta' etajiet kienu simili fil-perijodi ta' wara t-trapjant kemm bikrin u kemm tard.

*Anzjani*
Il-farmakokinetika ta' mycophenolate mofetil u l-metaboliti tiegħu ma nstabitx li tinbidel f'pazjenti anzjani ($\geq$ 65 sena) meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar li jkunu rċevew trapjant.

*Pazjenti li jieħdu kontraċettivi orali*
Studju dwar l-għoti konġunt ta' mycophenolate mofetil (1 g BID) u kontraċettivi orali kkombinati li jkun fihom ethinylestradiol (0.02 mg sa 0.04 mg) u levonorgestrel (0.05 mg sa 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) jew gestodene (0.05 mg sa 0.10 mg) magħmul fi 18-il mara li ma kellhomx trapjant (mhux qegħdin jieħdu immunosoppressanti oħrajn) fuq 3 ċiċkli mestruwali konsekuttivi ma wrew l-ebda influwenza klinikament relevanti ta' mycophenolate mofetil fuq l-azzjoni ta' trażżin tal-ovulazzjoni tal-kontraċettivi orali. Livelli fis-sirum tal-ormon lewtanizzanti (LH), ormon li jistimula l-follikuli (FSH) u progesterone ma kinux sinifikattivament effettwati. Il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma ġietx affettwata sa livell klinikament rilevanti bl-għoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5).

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'mudelli esperimentali, mycophenolate mofetil ma kienx tumuriġeniku. L-ogħla doża ttestjata fi stħarriġ fuq il-karċinogenetiċità fl-annimali rriżultat f'bejn wieħed u ieħor 2-3 darbiet l-esponiment sistemiku (AUC jew $C_{max}$) osservat f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi f'doża klinika rakkomandata ta' 2 g/kuljum u 1.3 – 2 darbiet l-esponimet sistemiku (AUC jew $C_{max}$) osservat f'pazjenti bi trapjanti tal-qalb f'doża klinika rakkomandata ta' 3 g/kuljum.

Żewġ assaysi fuq ġenotossicità (assaġġ *in vitro* f'limfoma tal-ġrieden u *in vivo* mikronukleu test fil-mudullun tal-ġrieden) urew potenzjal ta' mycophenolate mofetil li jikkawża aberrazzjonijiet. Dawn l-effetti jistgħu jiġu relatati mal-mod ta' azzjoni farmakodinamika, i.e. impediment ta' sintesi tan-nukleotidi f'ċelloli sensittivi. Testijiet *in vitro* oħrajn għall-ittestjar ta' mutazzjoni fil-ġene ma wrewx attività ġenotossika.

Fl-istudji teratoloġiċi fil-firien u fil-fniek, risorbiment tal-fetu u malformazzjonijiet seħħew fil-firien f'6 mg/kg/day (li jinkludu anoftalmja, agnatija u idrokefali) u fil-fniek f'90 mg/kg/day (li jinkludu anomaliji kardjovaskularu u tal-kliewi, bħal ma huma ektopia kordis u kliewi ektopiċi, u ftuq dijafragmatiku u umbilikali), fl-assenza ta' tossicità materna. L-espożizzjoni sistemika f'dawn il-livelli hija bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal jew anqas minn 0.5 darbiet l-espożizzjoni klinika fid-doża klinikament rakkomandata ta' 2 g/kuljum għall-pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u bejn wieħed u ieħor 0.3°darbiet l-esponiżizzjoni klinika fid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/kuljum f'pazjenti bi trapjanti tal-qalb (ara sezzjoni 4.6)

Is-sistemi ematopojetiċi u limfojdi kienu l-organi prinċipali effettwati fi studji tossikoloġiku magħmul b'mycophenolate mofetil fuq il-firien, il-ġrieden, il-klieb u x-xadini. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' espożizzjoni sistemiċi li huma ekwivalenti għal jew għal anqas minn l-espożizzjoni klinika f'doża rakkomandata ta' 2 g/kuljum għar-reċipjenti tat-trapjanti tal-kliewi. Effetti gastrointestinali kienu osservati fil-klieb f'livelli ta' espożizzjoni sistemiċi ekwivalenti għal jew anqas minn l-espożizzjoni klinika fid-dożi rakkomandati. Effetti gastrointestinali u renali konsistenti ma' deidratazzjoni kienu ukoll osservati fix-xadini fl-għola doża (livelli sistemiċi ta' espozizzjoni ekwivalenti għal jew akbar minn l-espożizzjoni klinika). Il-profil tat-tossiċità mhux kliniku ta' mycophenolate mofetil jidher li huwa konsistenti ma' każijiet avversi osservati fi provi kliniċi fuq il-bniedem li issa jipprovdu *data* dwar is-sigurtà li hija aktar ta' rilevanza għall-populazzjoni tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

## 6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

<u>X'tikkonsisti l-kapsula</u>
Pregelatinised maize starch (qamħirrum)
Povidone K-30
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

<u>Il-qoxra tal-kapsuli</u>
*Ras*
Indigo carmine (E132)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin
*Korp*
Red iron oxide(E127)
Yellow iron oxide (E110)
Titanium dioxide (E171)
Ġelatin
Il-linka sewda tikkonsisti minn: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol u potassium hydroxide

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti trasparenti tal-PVC/PVdC - folji tal-aluminju li fihom 100, 300 jew 100x1 kapsula f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/439/001 (100 kapsula)
EU/1/07/439/002 (300 kapsula)
EU/1/07/439/006 (100x1 kapsula)

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2008
Data tal-ewwel tiġdid: 19 Novembru 2012

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksija b'rita ta' lewn il-lavanda pallida, f'għamla ovali, intaljata b'"M500" fuq naħa waħda u bla ebda disinn fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGĦRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Mycophenolate mofetil Teva hu indikat f'kombinazzjoni ma' ciclosporin u corticosteroids għall-profilassi ta' riġezzjoni akuta ta' trapjanti f'pazjenti li jirċievu trapjanti tal-kliewi, kardijaċi jew epatiċi alloġeniċi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jiġi mibdi u mantenut minn speċjalisti kwalifikati xierqa fit-trapjanti.

Pożoloġija

*Użu fi trapjanti renali*

Adulti
It-trattament għandu jiġi mibdi fi żmien 72 siegħa minna wara t-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi hi ta' 1 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika b'età minn 2 sa 18-il sena
Id-doża rakkomandata ta' mycophenolate mofetil hija ta' 600 mg/$m^2$ li tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum (sa' massimu ta' 2 g kuljum). Il-pilloli għandhom jiġu biss preskritti lil pazjenti b'erja superfiċjali korporali ta' minn l-anqas 1.25 $m^2$. Pazjenti b'erja superfiċjali korporali ta' bejn 1.25-1.5 $m^2$ għandhom jiġu ppreskritti l-kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 750 mg darbtejn kuljum (doża ta' 1.5 g kuljum). Pazjenti b' erja superfiċjali korporali akbar minn 1.5 $m^2$ għandhom jiġu ppreskritti l-kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 1 g darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum). Peress li xi reazzjonijiet avversi jiġru bi frekwenza akbar f'dan il-grupp ta' età (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbel mal-adulti, tnaqqis temporanju jew twaqqif tad-doża jista' jkun meħtieġ; dawn għandhom jiġu kkunsidrati ma' fatturi kliniċi rilevanti li jinkludu s-severità tar-reazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika < Sentejn
Hemm biss tagħrif ristrett dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tfal ta' taħt is-sentejn. Dawn huma insuffiċjenti sabiex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża u għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' eta' mhux rakkomandat.

*Użu fi trapjanti kardijaċi*

Adulti
It-trattament għandu jiġi mibdi fi żmien 5 ijiem wara t-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant kardijaku hi ta' 1.5 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-qalb.

*Użu fi trapjanti tal-fwied*

Adulti
Mycophenolate mofetil intravenuż għandu jingħata għall-ewwel 4 ijiem wara t-trapjant tal-fwied, b'doża orali ta' Mycophenolate mofetil Teva li tkun ittollerata li tinbeda kemm jista' jkun malajr wara dan. Id-doża orali rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-fwied hija ta' 1.5 g li tingħata darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-fwied.

*Użu f'popolazzjonijiet speċjali*

Anzjani
Id-doża rakkomandata ta' 1 g li tingħata darbtejn kuljum għal pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u ta' 1.5 g darbtejn kuljum għal pazjenti bi trapjanti kardijaċi jew tal-fwied huma adattati għall-anzjani.

Indeboliment tal-kliewi
F'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi b'indeboliment kroniku sever tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 25 mL/min/1.73 m$^2$), barra milli fil-perijodu immedjat ta' wara t-trapjant, dożi akbar minn 1 g mogħtijin darbtejn kuljum għandhom jiġu evitati. Dawn il-pażjenti għandhom ukoll jiġu osservati bir-reqqa. L-ebda tibdil fid-dożi ma huwa meħtieġ f'pazjenti li jkollhom dewmien fil-funzjoni tal-graft renali wara l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda *data* fuq pazjenti bi trapjanti tal-qalb u tal-fwied b'indeboliment kroniku sever tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied sever
L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti bi trapjant tal-kliewi li għandu marda parenkimali epatika severa. M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli għal pazjenti bi trapjant kardijaku b'marda parenkimali epatika severa.

Trattament waqt episodji ta' tiċħid
Mycophenolic acid (MPA) huwa l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil. Tiċħid tat-trapjant tal-kliewi ma jwassalx għal tibdil fil-farmakokinetiċi ta' MPA; tnaqqis fid-dożaġġ jew twaqqif ta' Mycophenolate mofetil Teva mhux meħtieġ. Ma hemm l-ebda bażi għal aġġustament fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva wara trapjant tal-qalb riġettat. Ma hemm l-ebda *data* farmakokinetika waqt tiċħid ta' trapjant tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika
M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-trattament tal-ewwel tiċħid jew ta' tiċħid reżistenti f'pazjenti pedjatriċi li jkunu rċevew trapjant.

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

<u>Għal użu orali.</u>

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali.*

Peress li mycophenolate mofetil wera effetti teratoġeniċi fil-firien u l-fniek, il-pilloli m'għandhomx jitfarrku.

## 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Kienu osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Mycophenolate mofetil Teva (ara sezzjoni 4.8).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna (ara sezzjoni 4.6).

Trattament b'Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx disponibbli trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant (ara sezzjoni 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jingħata lil nisa li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

## 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Neoplażmi

Pażjenti li qegħdin fuq reġimens immunosoppressivi li jinvolvu kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali, li jinkludu Mycophenolate mofetil Teva, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikolari dawk tal-ġilda (ara sezjoni 4.8). Ir-riskju jidher li huwa aktar relatat mal-intensità u t-tul tal-immunosoppressjoni milli mill-użu ta' xi mediċina speċifika. Bħala rakkomandazzjoni ġenerali biex jitnaqqas ir-riskju għal kanċer tal-ġilda, espożizzjoni għad-dawl tax-xemx u d-dawl ultra vjola (UV) għandu jkun ristrett billi jintlibsu ħwejjeġ protettivi u billi jintuża sunskrin b'fattur ta' protezzjoni għoli.

Infezzjonijiet

Pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż Mycophenolate mofetil Teva, huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi (ikkawżati minn batterja, fungus, virus u protożoa), infezzjonijiet fatali u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet bħal dawn jinkludu attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses mhux attivi, bħal attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B jew tal-epatite Ċ u infezzjonijiet ikkawżati minn polijomaviruses (nefropatija assoċjata mal-virus BK, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva PML assoċjata mal-virus JC). Każijiet ta' epatite kkawżati minn attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B jew tal-epatite Ċ ġew irrapportati f'pazjenti ġarriera ttrattati b'immunosoppressanti. Dawn l-infezzjonijiet ħafna drabi huma relatati ma' esponiment immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għall-kondizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjosi differenzjali f'pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-kliewi li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Mycophenolic acid għandu effett ċitostatiku fuq il-limfoċiti B u T, għalhekk tista' sseħħ żieda fis-severità tal-COVID-19, u għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa.

Kien hemm rapporti ta' ipogammaglobulinemija b'rabta ma' infezzjonijiet rikorrenti f'pazjenti li jkunu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosuppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet il-qlib minn mycophenolate mofetil għal immunosuppressant alternattiv waslet biex il-livelli ta' IgG fis-serum jirritornaw għan-normal. Pazjenti fuq mycophenolate mofetil li jiżviluppaw infezzjonijiet rikorrenti għandu jkollhom l-immunoglobulini fis-serum tagħhom mkejla. F'każijiet ta' ipogammaglobulinemija sostnuta, klinikament rilevanti, għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa billi jitqiesu l-effetti ċitostatiċi potenti li mycophenolic acid għandu fuq il-limfoċiti T- u B-.

Kien hemm rapporti ppubblikati ta’ bronkjektasi f’adulti u tfal li rċevew mycophenolate mofetil flimkien ma’ immunosuppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet il-qlib minn mycophenolate mofetil għal immunosuppressant ieħor wassal għal titjib fis-sintomi respiratorji. Ir-riskju ta’ bronkjektasi jista’ jkun marbut ma’ ipogammaglobulinemija jew ma’ effett dirett fuq il-pulmun. Kien hemm ukoll rapporti iżolati ta’ mard interstizjali tal-pulmun u fibrożi pulmonari, li uħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jiżviluppaw sintomi pulmonari persistenti, bħal sogħla u dispneja, jiġu investigati.

Demm u s-sistema immuni

Pazjenti li jirċievu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu sorveljati għan-newtropenja, li tista’ tkun relatata ma’ Mycophenolate mofetil Teva innifsu, prodotti mediċinali konkomitanti, infezzjonijiet minn vajrusis, jew xi kombinazzjoni ta’ dawn il-kawżi. Pazjenti li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jittieħdulhom l-għadd komplut tad-demm kull ġimgħa għall-ewwel xahar, darbtejn fix-xahar għat-tieni u t-tielet xhur ta’ trattament imbagħad kull xahar matul l-ewwel sena. Jekk tiżviluppa n-newtropenija (għadd ta’ newtrofils assolut < 1.3 x $10^3/\mu L$) jkun aħjar li Mycophenolate mofetil Teva jiġi interrot jew imwaqqaf.

F’pazjenti ttrattati b’mycophenolate mofetil flimkien ma’ immunosoppressanti oħra kienu rrappurtati każijiet ta’ aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (pure red cell aplasia - PRCA). Il-mekkaniżmu ta’ PRCA ikkawżata minn mycophenolate mofetil mhuwiex magħruf. PRCA tista’ tgħaddi bi tnaqqis fid-doża jew jekk twaqqaf it-terapija ta’ Mycophenolate mofetil Teva. F’pazjenti li rċevew trapjant, bidliet fit-terapija ta’ Mycophenolate mofetil Teva għandhom isiru biss taħt superviżjoni xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta’ tiċħid tal-organu trapjantat (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkunu qed jirċievu Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe evidenza ta’ infezzjoni, tbenġil mhux mistenni, fsada jew xi manifestazzjoni oħra ta’ insuffiċjenza tal-mudullun.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li waqt trattament b’Mycophenolate mofetil Teva, il-vaċċinazzjonijiet jistgħu jkunu anqas effettivi u l-użu ta’ vaċċini ħajjin imma attenwati għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5). Il-vaċċin kontra l-influwenza jista’ jkun ta’ siwi. Dawk li jippreskrivu għandhom jirreferu għall-gwidi nazzjonali tat-tilqim kontra l-influwenza.

Gastro-intestinali

Mycophenolate mofetil ġie assoċjat ma’ inċidenza akbar ta’ avvenimenti avversi tas-sistema diġestiva, inkluż każi mhux tas-soltu ta’ ulċerazzjoni, emorraġija u perforazzjoni fl-apparat gastrointestinali. Mycophenolate mofetil Teva għandu jiġi mgħoti b’kawtela ’l pazjenti b’mard attiv serju tas-sistema diġestiva.

Mycophenolate mofetil Teva huwa impeditur ta’ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). Għalhekk, għandu jiġi evitat f’pazjenti li għandhom defiċjenza ereditarja rari ta’ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) bħal ma’ huma s-sindromi Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Interazzjonijiet

In vista tat-tnaqqis sinifikattiv fl-AUC (erja taħt il-kurva) jew MPA minn cholestyramine, għandha tiġi użata l-kawtela fl-użu konkomitanti ta’ Mycophenolate mofetil Teva ma’ prodotti mediċinali li jiddisturbaw iċ-ċirkulazzjoni mill-ġdid enteroepatika minħabba l-potenzjal li jnaqqas l-effikaċja ta’ Mycophenolate mofetil Teva.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta wieħed jibdel terapija kombinata minn korsijiet li fihom immunosoppressanti, li jfixklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid ta’ MPA, eż. ciclosporin, għal

sustanzi oħrajn li m'għandhomx dan l-effett, eż. tacrolimus, sirolimus, belatacept, jew vice versa, peress li dan jista' jwassal għal tibdil fl-esponiment għal MPA. Mediċini li jfixklu ċ-ċiklu enteroepatiku ta' MPA (eż. cholestyramine, antibijotiċi) għandhom jintużaw b'attenzjoni minħabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-livell fil-plażma u l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jista' jkun xieraq monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' MPA meta tinbidel it-terapija kombinata (eż. minn ciclosporin għal tacrolimus jew viċe versa) jew biex tiġi żgurata immunosoppressjoni adegwata f'pazjenti b'riskju immunoloġiku għoli (eż. riskju ta' tiċħid, trattament b'antibijotiċi, żieda jew tneħħija ta' medikazzjoni li tikkawża interazzjoni).

Huwa rakkomandat li mycophenolate mofetil ma jingħatax flimkien ma' azathioprine, għaliex għoti fl-istess waqt bħal dan ma ġiex studjat.

Il-proporzjon tar-riskju u l-benefiċju ta' teħid ta' mycophenolate mofetil ma' sirolimus għadu ma ġiex stabbilit (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' avvenimenti avversi bħal ċertu infezzjonijiet (inkluż marda ta' invażjoni ta' *cytomegalovirus* fit-tessut) u possibbilment emorraġija gastrointestinali u edema pulmonari, meta mqabbla ma' individwi iżgħar (ara sezzjoni 4.8).

Effetti teratoġeniċi

Mycophenolate huwa teratoġen qawwi fil-bnedmin. Wara esponiment għal MMF waqt it-tqala kienu rrappurtati abort spontanju (rata ta' 45% sa 49%) u malformazzjonijiet konġenitali (rata stmata ta' 23% sa 27%). Għalhekk, Mycophenolate mofetil Teva huwa kontraindikat waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunux disponibbli trattamenti alternattivi xierqa biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant. Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir dwar ir-riskji u għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet ipprovduti fis-sezzjoni 4.6 (eż. metodi ta' kontraċezzjoni, ittestjar għat-tqala) qabel, matul u wara terapija b'mycophenolate. It-tobba għandhom jiżguraw li nisa li jieħdu mycophenolate jifhmu r-riskju ta' ħsara lit-tarbija, il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva, u l-ħtieġa li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom b'mod immedjat jekk ikun hemm possibbiltà ta' tqala.

Kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6)

Minħabba evidenza klinika robusta li turi riskju għoli ta' abort u malformazzjonijiet konġenitali meta mycophenolate mofetil jintuża waqt it-tqala, għandu jittieħed kull sforz biex tiġi evitata t-tqala waqt it-trattament. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw tal-inqas forma waħda ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3) qabel ma tinbeda terapija b'Mycophenolate mofetil Teva waqt it-terapija u għal sitt ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija, sakemm l-astinenza ma tkunx il-metodu magħżul ta' kontraċezzjoni. Żewġ forom komplimentari ta' kontraċezzjoni fl-istess waqt huma ppreferuti biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' falliment tal-kontraċettiv u tqala mhux intenzjonata.

Għal parir dwar il-kontraċezzjoni għall-irġiel ara sezzjoni 4.6.

Materjal edukattiv

Sabiex jgħin lill-pazjenti sabiex jevitaw esponiment tal-fetu għal mycophenolate u biex jipprovdi informazzjoni importanti addizzjonali dwar is-sigurtà, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq se jipprovdi materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Il-materjal edukattiv se jsaħħaħ it-twissijiet dwar it-teratoġeniċità ta' mycophenolate, jipprovdi parir dwar kontraċezzjoni qabel tinbeda t-terapija u gwida dwar il-ħtieġa ta' testijiet tat-tqala. Informazzjoni sħiħa għall-pazjent dwar ir-riskju teratoġeniku u miżuri ta' prevenzjoni tat-tqala għandhom jingħataw mit-tabib lil nisa li jistgħu joħorġu tqal u, kif xieraq, lill-pazjenti rġiel.

Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf mycophenolate. L-irġiel m'għandhomx jagħtu semen matul it-terapija jew għal 90 ġurnata wara li jitwaqqaf mycophenolate.

Eċċipjent

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Aciclovir
Konċentrazzjonijiet ogħla fil-plażma ta' aciclovir kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti ma' aciclovir meta mqabbel mal-għoti ta' aciclovir waħdu. It-tibdiliet fil-farmakokinetiċi MPAG (phenolic glucuronide ta' MPA) (MPAG tiżdied bi 8%) huma minimi u mhumiex ikkunsiderati klinikament sinifikattivi. Peress li konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG jiżdiedu fil-preżenza ta' indeboliment tal-kliewi, kif jiġri lill-konċentrazzjonijiet ta' aciclovir, jeżisti l-potenzjal għal mycophenolate mofetil u aciclovir, jew il-prodrugs tiegħu, eż. valaciclovir, li jikkompetu għat-tnixxija tubulari u jista' jkun hemm aktar żidiet fil-konċentrazzjonijiet taż-żewġ sustanzi.

Antaċidi u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs - *proton pump inhibitors*)
Tnaqqis fl-espożizzjoni għal MPA kien osservat meta antaċidi, bħal magnesium u aluminium hydroxides, u PPIs, inkluż lansoprazol u pantoprazol, ingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' tiċħid ta' trapjant jew ir-rati ta' telf ta' trapjant bejn pazjenti fuq mycophenolate mofetil li jieħdu PPIs vs pazjenti fuq mycophenolate mofetil li ma kinux qed jieħdu PPIs, ma kinux osservati differenzi sinifikanti. Din id-*data* ssostni estrapolazzjoni ta' din is-sejba għall-antaċidi kollha peress li t-tnaqqis fl-espożizzjoni meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' magnesium u aluminium hydroxides huwa ferm inqas minn meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' PPIs.

Prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid (eż. cholestyramine, ciclosporin A, antibijotiċi)
Għandu jkun hemm kawtela bi prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid minħabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil.

*Cholestyramine*
Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 1.5 g ta' mycophenolate mofetil lil individwi normali f'saħħithom li kienu ttrattati minn qabel b'4 g tliet darbiet kuljum (TID) ta' cholestyramine għal 4 ijiem, kien hemm tnaqqis ta' 40% fl-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.2). Għandu jkun hemm kawtela waqt l-għoti flimkien minħabba l-potenzjal li tonqos l-effikaċja ta' mycophenolate mofetil.

*Ciclosporin A*
Il-farmakokinetika ta' ciclosporin A (CsA) mhumiex affettwata b'mycophenolate mofetil. Mill-banda l-oħra, jekk it trattament konkomitanti b'CsA jiġi mwaqqaf, huwa mistenni li jkun hemm żieda ta' madwar 30% fl-AUC ta' MPA. CsA ifixkel ir-riċiklaġġ enteropatiku ta' MPA, u jwassal għal tnaqqis ta' 30-50% fl-esponiment għal MPA f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi kkurati b'mycophenolate mofetil u CsA meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu sirolimus jew belatacept u dożi simili ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4). Bil-maqlub, għandhom ikunu mistennija bidliet fl-esponiment għal MPA meta pazjenti jinqalbu minn CsA għal wieħed mill-immunosoppressanti li ma jfixklux iċ-ċiklu enteroepatiku ta' MPA.

Antibijotiċi li jeliminaw batterji li jipproduċu β-glucuronidase fl-intestini (eż. klassijiet ta' antibijotiċi ta' aminoglycoside, cephalosporin, fluoroquinolone, u penicillin) jistgħu jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid ta' MPAG/MPA u b'hekk iwasslu għal esponiment sistemiku għal MPA imnaqqas. Hemm disponibbli informazzjoni dwar l-antibijotiċi li ġejjin:

*Ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid*
Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA ta' qabel id-doża (konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi) ta' madwar 50% kienu rrappurtati f'pazjenti li rċevew trapjant tal-kliewi fil-ġranet eżatt wara l-bidu ta' ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid orali. Dan l-effett kellu tendenza li jonqos hekk kif jitkompla l-użu tal-antibijotiku u li jieqaf fi żmien ftit ġranet mit-twaqqif tal-antibijotiku. Il-bidla fil-livell ta' qabel id-doża tista' ma tirrappreżentax b'mod preċiż il-bidliet fl-esponiment globali għal MPA. Għalhekk, fin-nuqqas ta' evidenza klinika ta' disfunzjoni tal-organu trapjantat, bidla fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva normalment m'għandhiex tkun neċessarja. Madankollu, waqt il-kombinazzjoni u eżatt wara trattament b'antibijotiċi għandha ssir sorveljanza klinika mill-viċin.

*Norfloxacin u metronidazole*
F'voluntiera f'saħħithom, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni sinifikanti meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' norfloxacin jew metronidazole separatament. Madankollu, norfloxacin u metronidazole flimkien naqqsu l-esponiment għal MPA b'madwar 30% wara doża waħda ta' mycophenolate mofetil .

*Trimethoprim/sulphamethoxazole*
Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-bijodisponibiltà ta' MPA.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-*glucuronidation* (eż. isavuconazole, telmisartan)
L-għoti flimkien ma' mediċini li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni ta' MPA jista' jibdel l-esponiment għal MPA. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil.

*Isavuconazole*
Ġiet osservata żieda ta' 35% fl-esponiment ($AUC_{0-\infty}$) ta' MPA bl-għoti flimkien ma' isavuconazole.

Telmisartan
Għoti ta' telmisartan flimkien ma' mycophenolate mofetil wassal għal tnaqqis ta' madwar 30% fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA. Telmisartan ibiddel l-eliminazzjoni ta' MPA billi jtejjeb l-espressjoni ta' PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), li mbagħad twassal għal espressjoni u attività ta' uridine diphosphate glucuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9) imsaħħa. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' tiċħid ta' trapjant, ir-rati ta' telf tat-trapjant jew il-profili ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti li rċevew mycophenolate mofetil bi u mingħajr medikazzjoni ta' telmisartan fl-istess waqt, ma kinux osservati konsegwenzi kliniċi ta' interazzjoni farmakokinetika bejn mediċina u oħra.

Ganciclovir
Ibbażat fuq ir-riżultati ta' stħarriġ b'għoti ta' doża ewlenija tad-dożi rakkomandati ta' mycophenolate mofetil b'mod orali u ganciclovir intravenuż u l-effetti magħrufa dwar l-indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.2) u ganciclovir, huwa antiċipat li l-għoti konkomittanti ta' dawn iż-żewġ mediċini (li jikkompetu għall-mekaniżmi ta' tnixxija mit-tubuli tal-kliewi) jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' MPAG u ganciclovir. L-ebda tibdil sostanzjali ma huwa antiċipat u aġġustament tad-doża ta' mycophenolate mofetil mhux meħtieġ. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi fejn Mycophenolate mofetil Teva u ganciclovir jew il-prodrugs tagħha, eż. valganciclovir, huma mgħotijin konkomitantement ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża għal ganciclovir għandhom jiġu osservati u l-pażjenti moniterjati bir-reqqa.

Kontraċettivi orali
Il-farmakodinamika u l-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma kinux effettwati sa livell klinikament rilevanti mill-għoti konkomitanti ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Rifampicin
F'pazjenti li mhux qed jieħdu wkoll ciclosporin, it-teħid konkomitanti ta' mycophenolate mofetil u rifamicin irriżulta fi tnaqqis fl-espożizzjoni għal MPA ($AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$) ta' 18% sa 70%. Huwa

rakkomandat li l-livelli ta' espożizzjoni ta' MPA jiġu monitorati u sabiex id-dożi ta' Mycophenolate mofetil Teva jiġu aġġustati skont dan sabiex tibqa' tiġi mantenuta l-effikaċja klinika meta rifampicin tiġi mogħtija ma' dan.

Sevelamer
Tnaqqis f'$C_{max}$ u $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ ta' MPA bi 30 % u 25 % rispettivament kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti flimkien ma' sevelamer mingħajr konsegwenzi kliniċi (i.e. riġettazzjoni tat-trapjant). Madankollu, huwa rakkomandat li Mycophenolate mofetil Teva jiġi mogħti ta' lanqas siegħa qabel jew tliet sigħat wara it-teħid ta' sevelamer biex jitnaqqas kemm jista' l-impatt tal-assorbiment ta' MPA. M'hemmx *data* disponibbli dwar mycophenolate mofetil ma' phosphate binders oħra li m'humiex sevelamer.

Tacrolimus
F'pazjenti li rċevew trapjant tal-fwied li nbdew fuq mycophenolate mofetil u tacrolimus, l-AUC u Cmax ta' MPA, l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil, ma kinux affettwati b'mod sinifikanti mill-għoti fl-istess waqt ta' tacrolimus. B'kuntrast, kien hemm żjieda ta' madwar 20% fl-AUC ta' tacrolimus meta dożi multipli ta' mycophenolate mofetil (1.5 g [BID], filgħodu u filgħaxija) ingħataw lil pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied li kienu qed jieħdu tacrolimus. Iżda, f'pazjenti bi trapjant renali, il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus ma dehritx li nbidlet minn mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Vaċċini b'mikrobi ħajjin
Vaċċini b'mikrobi ħajjin m'għandhomx jingħataw lil pazjenti b'indeboliment fir-rispons immuni. Ir-rispons tal-antikorpi għal tilqim ieħor jista' jkun imnaqqas (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika
Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjonijiet potenzjali
L-għoti flimkien ta' probenecid u mycophenolate mofetil lil xadini żied l-AUC fil-plażma ta' MPAG bi 3 darbiet. Għalhekk, sustanzi oħra li huma magħrufa li jgħaddu minn sekrezzjoni tubulari mill-kliewi, jistgħu jikkompetu ma' MPAG, u b'hekk jgħollu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG jew tas-sustanza l-oħra li tkun qed tgħaddi minn sekrezzjoni tubulari.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Waqt it-teħid ta' mycophenolate t-tqala għandha tiġi evitata. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw tal-inqas forma waħda ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjoni 4.3) qabel ma tinbeda terapija b'Mycophenolate mofetil Teva, waqt it-terapija, u għal sitt ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija, sakemm l-astinenza ma tkunx il-metodu magħżul ta' kontraċezzjoni. Żewġ forom komplimentari ta' kontraċezzjoni fl-istess waqt huma ppreferuti.

Tqala

Mycophenolate mofetil Teva huwa kontraindikat waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat tiċħid tat-trapjant. It-trattament m'għandux jinbeda mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala negattiv biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala.

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu konxji tar-riskju akbar ta' telf tat-tqala u malformazzjonijiet konġenitali fil-bidu tat-trattament u għandhom jingħataw parir dwar il-prevenzjoni u l-ippjanar tat-tqala.

Qabel ma jinbeda trattament b'Mycophenolate mofetil Teva, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jkollhom żewġ testijiet tat-tqala tas-serum jew tal-awrina negattivi b'sensittività ta' mill-inqas 25 mIU/mL negattivi sabiex jiġi eskluż esponiment mhux intenzjonat ta' embriju għal mycophenolate. Huwa rakkomandat li jitwettaq it-tieni test 8 – 10 ijiem wara l-ewwel test. Għal trapjanti minn donaturi mejtin, jekk ma jkunx possibbli li jsiru żewġ testijiet 8 - 10 ijiem bogħod minn xulxin qabel ma jibda t-trattament (minħabba ż-żmien tad-disponibilità tal-organu li se jiġi trapjantat), għandu jsir test tat-tqala eżatt qabel ma jinbeda t-trattament u test ieħor 8 - 10 ijiem wara. Testijiet tat-tqala għandhom jiġu ripetuti kif meħtieġ klinikament (eż. wara kwalunkwe rapport ta' waqfien tal-kontraċezzjoni). Ir-riżultati tat-testijiet kollha tat-tqala għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom hekk kif jinqabdu tqal.

Mycophenolate huwa teratoġen qawwi fil-bnedmin, b'żieda fir-riskju ta' aborti spontanji u malformazzjonijiet konġenitali f'każ ta' esponiment waqt it-tqala:

- Aborti spontanji kienu rrappurtati f'45 sa 49% ta' nisa tqal esposti għal mycophenolate mofetil imqabbla ma' rata rappurtata ta' bejn 12 u 33% f'pazjenti bi trapjant ta' organi solidi ttrattati b'immunosoppressanti oħra minbarra mycophenolate mofetil.
- Abbażi ta' rapporti mil-letteratura, malformazzjonijiet seħħew fi 23 sa 27% ta' twelid ħaj f'nisa esposti għal mycophenolate mofetil waqt it-tqala (imqabbla ma' 2 sa 3% ta' twelid ħaj fil-popolazzjoni ġenerali u madwar 4 sa 5% ta' twelid ħaj f'riċevituri ta' trapjant ta' organi solidi ttrattati b'immunosoppressanti minbarra mycophenolate mofetil).

Malformazzjonijiet konġenitali, inkluż rapporti ta' malformazzjonijiet multipli, kienu osservati wara t-tqegħid fis-suq fi tfal ta' pazjenti esposti għal mycophenolate flimkien ma' immunosoppressanti oħra waqt it-tqala. Il-malformazzjonijiet li ġejjin kienu rrappurtati l-aktar frekwenti:

- Anormalitajiet tal-widnejn (eż. widna ta' barra ffurmata b'mod mhux normali jew nieqsa), atreżja tal-kanal estern tas-smigħ (widna tan-nofs);
- Malformazzjonijiet fil-wiċċ bħal xoffa mixquqa, palat mixquq, mikrognatija u iperteloriżmu tal-orbiti;
- Anormalitajiet tal-għajnejn (eż. koloboma);
- Mard konġenitali tal-qalb bħal difetti fis-septum tal-atriju u tal-ventriklu;
- Malformazzjonijiet tas-swaba' (eż. swaba' żejda, swaba' mwaħħla flimkien);
- Malformazzjonijiet tat-trakea u tal-esofagu (eż. atreżja tal-esofagu);
- Malformazzjonijiet fis-sistema nervuża bħal spina bifida;
- Anormalitajiet fil-kliewi.

Barra minn hekk, kien hemm rapporti iżolati tal-malformazzjonijiet li ġejjin:

- Mikroftalmija;
- ċesta konġenitali fil-*choroid plexus*;
- aġenesi tas-*septum pellucidum*;
- aġenesi tan-nerv tax-xamm.

Studji fl-annimali wrew tossiċità reproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

<u>Treddigħ</u>

Mycophenolate mofetil ġie muri li jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li jkunu qegħdin ireddgħu. Mhux magħruf jekk din is-sustanza tiġiex eliminata fil-ħalib uman. Minħabba fir-riskju potenzjali għar-reazzjonijiet avversi serji għal mycophenolate mofetil fi trabi li jkunu mredda', Mycophenolate mofetil Teva huwa kontra-indikat f'ommijiet li jkunu qegħdin ireddgħu (ara sezzjoni 4.3).

<u>Irġiel</u>

L-evidenza klinika limitata disponibbli ma tindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet jew ta' korriment wara esponiment tal-missier għal mycophenolate mofetil.

MPA huwa teratoġen qawwi. Mhuwiex magħruf jekk MPA huwiex preżenti fis-semen. Kalkoli

bbażati fuq *data* mill-annimali juru li l-ammont massimu ta' MPA li potenzjalment jista' jiġi trasferit lill-mara huwa tant baxx li mhux probabbli li jkollu effett. Mycophenolate ntwera li huwa ġenotossiku fi studji fuq l-annimali f'konċentrazzjonijiet li jaqbżu l-esponimenti terapewtiċi fil-bniedem b'marġini żgħar biss hekk li r-riskju ta' effetti ġenotossiċi fuq iċ-ċelluli tal-isperma ma jistax jiġi eskluż għalkollox.

Għalhekk, huma rakkomandati l-miżuri ta' prekawzjoni li ġejjin: pazjenti rġiel attivi sesswalment jew is-sieħba nisa tagħhom huma rakkomandati jużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament tal-pazjent raġel u għal mill-inqas 90 jum wara l-waqfien ta' mycophenolate mofetil. Pazjenti rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu mgħarrfa dwar u jiddiskutu ma' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat dwar ir-riskji potenzjali tat-tnissil ta' tarbija.

Fertilità

Mycophenolate mofetil ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien irġiel b'dożi mill-ħalq sa 20 mg/kg/jum. L-esponiment sistemiku b'din id-doża jirrappreżenta 2 – 3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 2 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi u 1.3 – 2 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-qalb. Fi studju dwar il-fertilità u r-riproduzzjoni fin-nisa li sar fil-firien, dożi mill-ħalq ta' 4.5 mg/kg/jum wasslu għal malformazzjonijiet (inklużi anoftalmja, agnatja, u idroċefalu) fl-ewwel ġenerazzjoni ta' frieħ fin-nuqqas ta' tossiċità għall-omm. L-esponiment sistemiku b'din id-doża kien madwar 0.5 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 2 g/jum għall-pazjenti bi trapjant tal-kliewi u madwar 0.3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/jum għall-pazjenti bi trapjant tal-qalb. Ma kien evidenti l-ebda effett fuq il-fertilità jew il-parametri riproduttivi fl-ommijiet jew fil-ġenerazzjoni ta' wara.

### 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Mycophenolate mofetil għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Mycophenolate mofetil jista' jikkawża ħedla ta' ngħas, konfużjoni, sturdament, rogħda jew pressjoni baxxa, u għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw parir li għandu jkun hemm kawtela meta jsuqu jew jużaw magni.

### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
Dijarea (sa 52.6%), lewkopenija (sa 45.8%), infezzjonijiet batteriċi (sa 39.9%) u rimettar (sa 39.1%) kienu fost ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni u/jew serji assoċjati mal-għoti ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' ciclosporin u kortikosterojdi. Hemm ukoll evidenza ta' frekwenza ogħla ta' ċertu tipi ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella
Ir-reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi u mill-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati fit-Tabella 1, skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA flimkien mal-frekwenzi tagħhom. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000) u rari ħafna (<1/10,000). Minħabba d-differenzi kbar osservati fil-frekwenza ta' ċerti reazzjonijiet avversi tul l-indikazzjonijiet ta' trapjanti differenti, il-frekwenza hija ppreżentata b'mod separat għal pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-fwied u tal-qalb.

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi**

| **Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi** | **Trapjant tal-kliewi** | **Trapjant tal-fwied** | **Trapjant tal-qalb** |
|---|---|---|---|
| | Frekwenza | Frekwenza | Frekwenza |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | | |
| Infezzjonijiet batteriċi | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Infezzjonijiet fungali | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Infezzjonijiet mill-protożoa | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Infezzjonijiet virali | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)** | | | |
| Neoplażma beninna tal-ġilda | Komuni | Komuni | Komuni |
| Limfoma | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Disturb limfoproliferattiv | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Neoplażma | Komuni | Komuni | Komuni |
| Kanċer tal-ġilda | Komuni | Mhux komuni | Komuni |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | | |
| Anemija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Insuffiċjenza tal-mudullun | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Ekkimożi | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Lewkoċitożi | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Lewkopenija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Panċitopenija | Komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Psewdolimfoma | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Tromboċitopenija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | | |
| Aċidożi | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Iperkolesterolemija | Komuni ħafna | Komuni | Komuni ħafna |
| Ipergliċemija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Iperkalimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Iperlipidimja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Ipokalċemija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni |
| Ipokalimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipomanjeżimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipofosfatemija | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni |
| Iperurikimja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Gotta | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fil-piż | Komuni | Komuni | Komuni |
| **Disturbi psikjatriċi** | | | |
| Stat konfuż | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Depressjoni | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Insomnja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Aġitazzjoni | Mhux komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Ansjetà | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ħsibijiet mhux normali | Mhux komuni | Komuni | Komuni |

| Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi | Trapjant tal-kliewi | Trapjant tal-fwied | Trapjant tal-qalb |
|---|---|---|---|
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | | |
| Sturdament | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Uġigħ ta' ras | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipertonija | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Paresteżija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ħedla ta' ngħas | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Rogħda | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Konvulżjoni | Komuni | Komuni | Komuni |
| Disgewżja | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| **Disturbi fil-qalb** | | | |
| Takikardija | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi vaskulari** | | | |
| Pressjoni għolja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Pressjoni baxxa | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Trombożi fil-vini | Komuni | Komuni | Komuni |
| Vasodilatazzjoni | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | | |
| Bronkjektasi | Mhux komuni | Mhux komuni | Mhux komuni |
| Sogħla | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Qtugħ ta' nifs | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Marda tal-interstizju tal-pulmun | Mhux komuni | Rari ħafna | Rari ħafna |
| Effużjoni fil-plewra | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Fibrożi pulmonari | Rari ħafna | Mhux komuni | Mhux komuni |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | | |
| Nefħa fl-addome | Komuni | Komuni ħafna | Komuni |
| Uġigħ fl-addome | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Kolite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Stitikezza | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Tnaqqis fl-aptit | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Dijarea | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Dispepsja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Esofaġite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Tifwiq | Mhux komuni | Mhux komuni | Komuni |
| Gass | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Gastrite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Emorraġija gastro-intestinali | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ulċera gastro-intestinali | Komuni | Komuni | Komuni |
| Iperplasija tal-ħanek | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ileus | Komuni | Komuni | Komuni |
| Ulċerazzjoni fil-ħalq | Komuni | Komuni | Komuni |
| Dardir | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |

| Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi | Trapjant tal-kliewi | Trapjant tal-fwied | Trapjant tal-qalb |
|---|---|---|---|
| Pankreatite | Mhux komuni | Komuni | Mhux komuni |
| Stomatite | Komuni | Komuni | Komuni |
| Rimettar | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | | | |
| Sensittività eċċessiva | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| Ipogammaglobulinemija | Mhux komuni | Rari ħafna | Rari ħafna |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | | |
| Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm | Komuni | Komuni | Komuni |
| Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm | Komuni | Mhux komuni | Komuni ħafna |
| Żieda ta' enzimi tal-fwied | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Epatite | Komuni | Komuni ħafna | Mhux komuni |
| Iperbilirubinimja | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Suffejra | Mhux komuni | Komuni | Komuni |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda** | | | |
| Akne | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Alopeċja | Komuni | Komuni | Komuni |
| Raxx | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ipertrofija tal-ġilda | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | | |
| Artralġja | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| Dgħufija fil-muskoli | Komuni | Komuni | Komuni ħafna |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | | |
| Żieda ta' kreatinina fid-demm | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Żieda ta' urea fid-demm | Mhux komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ematurja | Komuni ħafna | Komuni | Komuni |
| Indeboliment renali | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | | | |
| Astenja | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Sirdat | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Edema | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Ftuq | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Telqa kbira | Komuni | Komuni | Komuni |
| Uġigħ | Komuni | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Deni | Komuni ħafna | Komuni ħafna | Komuni ħafna |
| Sindrome infjammatorju akut assoċjat ma' inibituri tas-sintesi tal-purines *de novo* | Mhux Komuni | Mhux Komuni | Mhux Komuni |

<u>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</u>

*Mard malinn*

Pazjenti li jkunu fuq korsijiet immunosoppressivi li jinvolvu kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali inkluż mycophenolate mofetil, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi u mard malinn ieħor,

partikolarment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4). *Data* ta' siġurtà fuq tliet snin f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u tal-qalb ma wrew l-ebda bidla mhux mistennija fl-inċidenza ta' mard malinn meta mqabbel ma' *data* ta' sena. Pazjenti bi trapjanti tal-fwied kienu segwiti għal tal-anqas sena, iżda għal anqas minn 3 snin.

*Infezzjonijiet*
Il-pazjenti kollha ttrattati b'immunosoppressanti għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet batteriċi, virali u fungali (li wħud minnhom jistgħu jwasslu għal riżultat fatali), inklużi dawk ikkawżati minn organiżmi opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses inattivi. Ir-riskju jikber aktar ma tikber it-tagħbija immunosoppressiva totali (ara sezzjoni 4.4). L-aktar infezzjonijiet serji kienu sepsis, peritonite, meninġite, endokardite, tuberkulożi u infezzjoni atipika kkawżata minn mycobacteria. L-aktar infezzjonijiet opportunisti komuni f'pazjenti li qegħdin jingħataw mycophenolate mofetil (2 g jew 3 g kuljum) ma' immunosoppressivi oħrajn fi provi kliniċi kkontrolati ta' pazjenti bi trapjanti tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied li kienu segwiti għal tal-anqas sena kienu candida mukokutanea, ċitomegalovajrus (CMV) viremja/sindromu CMV u Herpes simplex. Il-proporzjon ta' pazjenti b'viremja/sindromu CMV kien ta' 13.5%.
Każijiet ta' nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż mycophenolate mofetil.

*Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*
Ċitopeniji, inklużi lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u panċitopenija, huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil u jistgħu jwasslu jew jikkontribwixxu għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet u emorraġiji (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrappurtati agranuloċitożi u newtropenija; għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ regolari ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapporti ta' anemija aplastika u insuffiċjenza tal-mudullun f'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil, li wħud minnhom kienu fatali.

F'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil kienu rrappurtati każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*) (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil kienu osservati każijiet iżolati ta' morfoloġija mhux normali ta' newtrofili, inkluża l-anomalija miksuba ta' Pelger-Huet. Dawn il-bidliet mhumiex assoċjati ma' funzjoni indebolita tan-newtrofili. F'investigazzjonijiet ematoloġiċi, dawn il-bidliet jistgħu jissuġġerixxu, 'bidla lejn ix-xellug' fil-maturità tan-newtrofili, u f'pazjenti immunosoppressi, bħal dawk li qed jirċievu mycophenolate mofetil, dan jista' jiġi interpretat b'mod żbaljat bħala sinjal ta' infezzjoni.

*Disturbi gastro-intestinali*
L-aktar disturbi gastro-intestinali serji kienu ulċerazzjoni u emorraġija li huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil. Ulċeri fil-ħalq, fl-esofagu, fl-istonku, fid-duwodenu, u fl-imsaren ħafna drabi kkomplikati minn emorraġija, kif ukoll rimettar ta' demm, melena, u forom emorraġiċi ta' gastrite u kolite kienu rrappurtati b'mod komuni matul il-provi kliniċi pivitali. L-aktar disturbi gastro-intestinali komuni, madankollu, kienu dijarea, dardir u rimettar. Investigazzjoni endoskopika ta' pazjenti b'dijarea relatata ma' mycophenolate mofetil żvelat każijiet iżolati ta' atrofija tal-villi tal-imsaren (ara sezzjoni 4.4).

*Sensittività eċċessiva*
Kienu rrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu edema anġjonewrotika u reazzjoni anafilattika.

*Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas*
Każijiet ta' abort spontanju kienu rrappurtati f'pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil, il-biċċa l-kbira fl-ewwel trimestru, ara sezzjoni 4.6.

*Disturbi konġenitali*

Malformazzjonijiet konġenitali kienu osservati wara t-tqegħid fis-suq fi tfal ta' pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra, ara sezzjoni 4.6.

*Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*
F'pazjenti ttrattati b'mucophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kien hemm rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u ta' fibrożi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Kien hemm ukoll rapporti ta' bronkjektasi fi tfal u adulti.

*Disturbi fis-sistema immuni*
Ipogammaglobulinemija kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra.

*Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*
Edema, inkluża edema periferali, tal-wiċċ u tal-iskrotu, kienet irrappurtata b'mod komuni ħafna matul il-provi pivitali. Uġigħ muskolu-skeletriku bħal uġigħ fil-muskoli, u wġigħ fl-għonq u fid-dahar kienu rrappurtati b'mod komuni ħafna wkoll.

Sindrome infjammatorju akut assoċjat ma' inibituri tas-sintesi tal-purines *de novo* ġie deskritt minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bħala reazzjoni proinfjammatorja paradossikali assoċjata ma' mycophenolate mofetil u mycophenolic acid, ikkaratterizzata minn deni, artralġja, artrite, uġigħ fil-muskoli u markaturi infjammatorji elevati. Rapporti ta' każijiet mil-letteratura wrew titjib mgħaġġel wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*
It-tip u l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi fi studju kliniku li fih iddaħħlu 92 pazjent pedjatriku b'età minn sentejn sa 18-il sena li ngħataw 600 $mg/m^2$ mycophenolate mofetil mill-ħalq darbtejn kuljum, ġeneralment kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti adulti li ngħataw 1 g ta' mycophenolate mofetil darbtejn kuljum. Madankollu, l-avvenimenti avversi relatati mat-trattament li ġejjin kienu aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika, speċjalment tfal taħt l-età ta' 6 snin, meta mqabbla ma' adulti: dijarea, sepsis, lewkopenija, anemija u infezzjoni.

*Anzjani*
Ġeneralment, pazjenti anzjani (≥ 65 sena) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi minħabba immunosoppressjoni. Pazjenti anzjani li jkunu qed jirċievu Mycophenolate mofetil Teva bħala parti minn kors immunosoppressiv kombinat, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' ċertu infezzjonijiet (inkluż mard b'cytomegalovirus invasiv fit-tessut) u possibbilment emorraġija gastro-intestinali u edema fil-pulmun meta mqabbla ma' individwi iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

## 4.9 Doża eċċessiva

Waslu rapporti ta' dożi eċċessivi b'mycophenolate mofetil minn provi kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'ħafna minn dawn il-każijiet l-ebda każ avvers ma ġie rapportat. F'dawk il-każijiet meta każijiet avversi kienu rapportati, il-każijiet jaqgħu fil-profil ta' sigurtà magħrufa tal-prodott mediċinali.

Huwa mistenni li doża eċċessiva ta' mycophenolate mofetil tista' tirriżulta possibbilment fi trażżin żejjed tas-sistema immuni u suxxettibilità akbar għal infezzjonijiet u suppressjoni tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiżviluppa n-newtropenja, Mycophenolate mofetil Teva għandu jiġi mwaqqaf jew

id-doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.4).

L-emodijalisi mhijiex mistennija li tneħħi ammonti sinifikanti ta' MPA jew MPAG. Sekwestranti tal-aċidu biljari, bħal cholestyramine, jistgħu jnaqqsu MPA billi titnaqqas iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-mediċina (ara sezzjoni 5.2).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini immunosoppressanti, Kodiċi ATC: LO4A A06

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Mycophenolate mofetil huwa l-2-morpholinoethyl ester ta' mycophenolic acid (MPA). MPA huwa impeditur silettiv, mhux kompettitiv u impeditur reversibbli ta' IMPDH, u għalhekk jimpedixxi l-passaġġ *de novo* tas-sintesi ta' guanosine nucleotide mingħajr ma jinkorporah fid-DNA. Peress li limfoċiti T u B huma kritikament dipendenti għall-proliferazzjoni tagħhom fuq sintesi *de novo* ta' purini mentri tipi ta' ċelloli oħrajn jistgħu jużaw passaġġi ta' salvataġġ, MPA għandu effetti ċitostatiċi aktar potenti fuq il-limfoċiti milli fuq ċelloli oħrajn.
Minbarra l-inibizzjoni tiegħu ta' IMPDH u d-deprivazzjoni ta' limfoċiti li tirriżulta, MPA jinfluwenza wkoll checkpoints ċellulari responsabbli għall-programmazzjoni metabolika tal-limfoċiti. Intwera, bl-użu ta' ċelluli T CD4+ tal-bniedem, li MPA jibdel l-attivitajiet traskrizzjonali fil-limfoċiti minn stat proliferattiv għal proċessi kataboliċi rilevanti għall-metaboliżmu u s-sopravivenza li jwasslu għal stat anerġiku taċ-ċelluli T, fejn iċ-ċelluli ma jibqgħux jirrispondu għall-antiġene speċifiku tagħhom.

### 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara teħid orali, mycophenolate mofetil iġarrab assorbiment rapidu u estensiv u metaboliżmu komplut presistematiku għall-metabolit attiv, MPA. Kif muri mis-soppressjoni ta' riġett akut wara trapjant tal-kliewi, l-attività immunosoppressanti ta' mycophenolate mofetil hija kkorrelatata mal-konċentrazzjoni ta' MPA.
Il-bijodisponabilità medja ta' mycophenolate mofetil meħud oralment, ibbażata fuq MPA AUC, hija 94% relattiva ma' mycophenolate mofetil intravenuż. L-ikel m'għandu l-ebda effett fuq kemm jiġi assorbit (MPA AUC) mycophenolate mofetil meta jingħata f'dożi ta' 1.5 g BID lill-pazjenti bi trattament tal-kliewi. Madankollu, MPA $C_{max}$ kienet imnaqqsa b'40% fil-preżenza tal-ikel. Mycophenolate mofetil mhuwiex imkejjel sistemikament fil-plażma wara t-teħid orali.

Distribuzzjoni

Bħala riżultat taċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid, żidiet sekondarji fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' MPA normalment huma osservati f'madwar 6 - 12-il siegħa wara li tingħata d-doża. Tnaqqis fl-AUC ta' MPA ta' madwar 40% huwa assoċjat ma' għoti flimkien ma' cholestyramine (4 g TID), li jindika li hemm ammont sinifikattiv ta' ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid.
F'konċentrazzjonijiet li huma klinikament relevanti MPA huwa 97% marbut mal-albumina tal-plażma.
Fil-perjodu bikri ta' wara t-trapjant (< 40 ġurnata wara t-trapjant), il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied kellhom AUCs ta' MPA medji madwar 30% aktar baxxi u $C_{max}$ madwar 40% aktar baxxa meta mqabbel mal-perjodu tard ta' wara t-trapjant (3 - 6 xhur wara t-trapjant).

Bijotrasformazzjoni

MPA huwa metabolizzat l-aktar minn glucuronyl transferase (isoforma UGT1A9) biex jifforma l-glucuronide fenoliku mhux attiv ta' MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jiġi mibdul mill-ġdid għal MPA ħieles permezz taċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid. Jiġi ffurmat ukoll acylglucuronide minuri

(AcMPAG). AcMPAG huwa farmakoloġikament attiv u hemm suspett li huwa responsabbli għal xi wħud mill-effetti sekondarji ta' MMF (dijarea, lewkopenija).

Eliminazzjoni

Ammont negliġibbli ta' sustanza hija merħija bħala MPA (< 1% tad-doża) fl-awrina. Għoti mill-ħalq ta' mycophenolate mofetil radjutikkettat iwassal għal irkupru komplut tad-doża mogħtija b'93% tad-doża mgħotija miġbura mill-ġdid fl-awrina u 6% miġbura mill-ġdid mill-ippurgar. Il-parti l-kbira (madwar 87%) tad-doża mgħotija hija eliminata fl-awrina bħala MPAG.

F'konċentrazzjonijiet li niltaqgħu magħhom klinikament, MPA u MPAG mhumiex imneħħijin bl-emodialiżi. Madankollu, f'konċentrazzjonijiet ta' MPAG fil-plażma għoljin (> 100 µg/mL), ammonti żgħar ta' MPAG huma mneħħijin. Billi jfixklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-mediċina, sekwestranti tal-aċidi tal-bili bħal cholestyramine, inaqqsu l-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.9).

Id-dispożizzjoni ta' MPA tiddependi fuq diversi trasportaturi. Polipeptidi organiċi li jittrasportaw l-anjoni (OATPs - *organic anion-transporting polypeptides*) u proteina 2 assoċjata ma' reżistenza għal ħafna mediċini (MRP2 - *multidrug resistance-associated protein 2*) huma involuti fid-dispożizzjoni ta' MPA; isoformi ta' OATP, MRP2 u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*) huma trasportaturi assoċjati mat-tneħħija biljari ta' glucuronides. Proteina 1 ta' reżistenza għal ħafna mediċini (MDR1 - *multidrug resistance protein 1*) hija kapaċi wkoll li tittrasporta MPA, iżda l-kontribut tagħha jidher li huwa limitat għall-proċess ta' assorbiment. Fil-kliewi MPA u l-metaboliti tiegħu jinteraġixxu b'mod qawwi ma' trasportaturi organiċi ta' anjoni renali.

Iċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tinterferixxi mad-determinazzjoni preċiża tal-parametri tad-dispożizzjoni ta' MPA; jistgħu jiġu indikati valuri evidenti biss. F'voluntiera f'saħħithom u f'pazjenti b'marda awtoimmuni ġew osservati valuri approssimattivi tat-tneħħija ta' 10.6 L/siegħa u 8.27 L/siegħa rispettivament u valuri tal-half-life ta' 17-il siegħa. F'pazjenti bi trapjant, il-valuri medji tat-tneħħija kienu ogħla (medda ta' 11.9-34.9 L/siegħa) u l-valuri medji tal-half-life kienu iqsar (5-11-il siegħa) bi ftit li xejn differenza bejn il-pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-fwied jew tal-qalb. Fil-pazjenti individwali, dawn il-parametri tal-eliminazzjoni jvarjaw abbażi tat-tip ta' trattament flimkien ma' immunosoppressanti oħra, iż-żmien wara t-trapjant, il-konċentrazzjoni ta' albumina fil-plażma u l-funzjoni tal-kliewi. Dawn il-fatturi jispjegaw għaliex jiġi osservat tnaqqis fl-esponiment meta mycophenolate mofetil jingħata flimkien ma' cyclosporine (ara sezzjoni 4.5) u għaliex il-konċentrazzjonijiet fil-plażma għandhom tendenza li jiżdiedu maż-żmien meta mqabbla ma' dak li jiġi osservat immedjatament wara t-trapjant.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment renali*
Fi studju fuq doża ewlenija (6 suġġetti/grupp), l-MPA AUC medju fil-plażma osservat f'suġġetti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever (rata tal-filtrazzjoni mill-glomeruli < 25 mL/min/1.73 $m^2$) kienet 28 – 75% aktar għolja relattivament mal-medji osservati f'suġġetti normali u f'saħħithom jew suġġetti bi gradi anqas ta' indeboliment tal-kliewi. Madankollu, il-MPAG AUC medju ta' doża ewlenija kien minn 3-6 darbiet ogħla f'suġġetti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever milli f'suġġetti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew suġġetti normali u f'saħħithom, konsistenti mat-tneħħija mill-kliewi ta' MPAG kif magħrufa. Dożaġġ multiplu ta' mycophenolate mofetil f'pazjenti b'indeboliment kroniku tal-kliewi sever għadu ma giex mistħarreġ. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti bi trapjanti tal-qalb jew tal-fwied li jkollhom indeboliment kroniku tal-kliewi sever.

*Pazjenti b'funzjoni mdewwma tal-graft*
F'pazjenti b'funzjoni mdewwma tal-graft tal-kilwa wara t-trapjant, l-MPA $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ medju kien komparabbli ma dak li jidher f'pazjenti wara t-trapjant li ma kellhomx dewmien fil-funzjoni tal-graft. L-MPAG $AUC_{0\text{-}12\text{-il siegħa}}$ medju tal-plażma kien 2-3 darbiet ogħla f'pazjenti wara t-trapjant li ma kellhomx dewmien fil-funzjoni tal-graft. Jista' jkun hemm żieda għaddiena fil-frazzjoni ħielsa u fil-

konċentrazzjoni tal-MPA fil-plażma f'pazjenti b'dewmien fil-funzjoni tal-graft tal-kilwa. Aġġustament fid-doża ta' Mycophenolate mofetil Teva ma jidhirx li huwa meħtieġ.

*Indeboliment epatiku*
F'voluntieri b'ċirrożi alkoħolika, proċessi ta' glukorinazzjoni ta' MPA epatiċi kienu relativament mhux effettwati minn mard epatiku parenkimali. Effetti ta' mard epatiku fuq dawn il-proċessi probabbilment jiddependu fuq il-marda partikolari. Mard epatiku bi ħsara prinċipalment biljarja bħal ma' hija ċ-ċirrożi biljarja primarja, jista' juri effett differenti.

*Popolazzjoni pedjatrika*
Parametri farmakokinetiċi kienu evalwati f'49 pazjenti pedjatriċi bi trapjant tal-kliewi (età minn 2 sa 18-il sena) li ngħataw 600 mg/m$^2$ mycophenalate mofetil oralment darbtejn kuljum. Din id-doża kisbet valuri ta' MPA AUC simili għal dawk li dehru f'pazjenti adulti bi trapjanti tal-kliewi li kienu qegħdin jingħataw mycophenolate mofetil f'doża ta' 1 g BID fil-perijodi bikrin u dawk aktar tard ta' wara t-trapjant. Valuri ta' MPA AUC mifruxin fuq gruppi ta' etajiet kienu simili fil-perijodi ta' wara t-trapjant kemm bikrin u kemm tard.

*Anzjani*
Il-farmakokinetika ta' mycophenolate mofetil u l-metaboliti tiegħu ma nstabitx li tinbidel f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena) meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar li jkunu rċevew trapjant.

*Pazjenti li jieħdu kontraċettivi orali*
Studju dwar l-għoti konġunt ta' mycophenolate mofetil (1 g BID) u kontraċettivi orali kkombinati li jkun fihom ethinylestradiol (0.02 mg sa 0.04 mg) u levonorgestrel (0.05 mg sa 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) jew gestodene (0.05 mg sa 0.10 mg) magħmul fi 18-il mara li ma kellhomx trapjant (mhux qegħdin jieħdu immunosoppressanti oħrajn) fuq 3 ċiċkli mestruwali konsekuttivi ma wrew l-ebda influwenza klinikament relevanti ta' mycophenolate mofetil fuq l-azzjoni ta' trażżin tal-ovulazzjoni tal-kontraċettivi orali. Livelli fis-sirum tal-ormon lewtanizzanti (LH), ormon li jistimula l-follikuli (FSH) u progesterone ma kinux sinifikattivament effettwati. Il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma ġietx affettwata sa livell klinikament rilevanti bl-għoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5).

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'mudelli esperimentali, mycophenolate mofetil ma kienx tumuriġeniku. L-ogħla doża ttestjata fi studji fuq il-karċinoġeneticità fl-annimali rriżultat f'bejn wieħed u ieħor 2-3 darbiet l-esponiment sistemiku (AUC jew $C_{max}$) osservat f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi f'doża klinika rakkomandata ta' 2 g/kuljum u 1.3 – 2 darbiet l-esponimet sistemiku (AUC jew $C_{max}$) osservat f'pazjenti bi trapjanti tal-qalb f'doża klinika rakkomandata ta' 3 g/kuljum.

Żewġ assaysi fuq ġenotossicità (assaġġ *in vitro* f'limfoma tal-ġrieden u *in vivo* mikronukleu test fil-mudullun tal-ġrieden) urew potenzjal ta' mycophenolate mofetil li jikkawża aberrazzjonijiet. Dawn l-effetti jistgħu jiġu relatati mal-mod ta' azzjoni farmakodinamika, i.e. impediment ta' sintesi tan-nukleotidi f'ċelloli sensittivi. Testijiet *in vitro* oħrajn għall-ittestjar ta' mutazzjoni fil-ġene ma wrewx attività ġenotossika.

Fl-istudji teratoloġiċi fil-firien u fil-fniek, risorbiment tal-fetu u malformazzjonijiet seħħew fil-firien f'6 mg/kg/day (li jinkludu anoftalmja, agnatija u idrokefali) u fil-fniek f'90 mg/kg/day (li jinkludu anomaliji kardjovaskularu u tal-kliewi, bħal ma huma ektopia kordis u kliewi ektopiċi, u ftuq dijafragmatiku u umbilikali), fl-assenza ta' tossicità materna. L-espożizzjoni sistemika f'dawn il-livelli hija bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għal jew anqas minn 0.5 darbiet l-espożizzjoni klinika fid-doża klinikament rakkomandata ta' 2 g/kuljum għall-pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u bejn wieħed u ieħor 0.3°darbiet l-esponiżizzjoni klinika fid-doża klinika rakkomandata ta' 3 g/kuljum f'pazjenti bi trapjanti tal-qalb (ara sezzjoni 4.6)

Is-sistemi ematopojetiċi u limfojdi kienu l-organi prinċipali effettwati fi studji tossikoloġiku magħmul b'mycophenolate mofetil fuq il-firien, il-ġrieden, il-klieb u x-xadini. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' espożizzjoni sistemiċi li huma ekwivalenti għal jew għal anqas minn l-espożizzjoni klinika f'doża rakkomandata ta' 2 g/kuljum għar-reċipjenti tat-trapjanti tal-kliewi. Effetti gastrointestinali kienu osservati fil-klieb f'livelli ta' espożizzjoni sistemiċi ekwivalenti għal jew anqas minn l-espożizzjoni klinika fid-dożi rakkomandati. Effetti gastrointestinali u renali konsistenti ma' deidratazzjoni kienu ukoll osservati fix-xadini fl-għola doża (livelli sistemiċi ta' espozizzjoni ekwivalenti għal jew akbar minn l-espożizzjoni klinika). Il-profil tat-tossiċità mhux kliniku ta' mycophenolate mofetil jidher li huwa konsistenti ma' każijiet avversi osservati fi provi kliniċi fuq il-bniedem li issa jipprovdu *data* dwar is-sigurtà li hija aktar ta' rilevanza għall-popolazzjoni tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

## 6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Povidone K-30
Magnesium stearate
Croscarmellose sodium

Kisi tal-pilloli
Hypromellose (HPMC 2910)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti tal-folji trasparenti ta' PVC/PVdC ta' folji ta' 50, 150 jew 50x1 pillola f'kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/07/439/003 (50 pillola)
EU/1/07/439/004 (150 pillola)
EU/1/07/439/005 (50x1 pillola)

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2008
Data tal-ewwel tiġdid: 19 Novembru 2012

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

# ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

## A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
Debrecen H-4142
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

## B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR- -Ż Ċ - MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv u dwar kwestjonarju ta’ segwitu tat-tqala, inklużi mezzi ta’ komunikazzjoni, modalitajiet ta’ distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jiżgura li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jkunu konxji tat-teratoġeniċità u l-mutaġeniċità, il-ħtieġa ta’ testijiet tat-tqala qabel ma tinbeda terapija b’Mycophenolate mofetil Teva, il-ħtiġijiet ta’ kontraċezzjoni kemm għall-pazjenti rġiel kif ukoll għan-nisa u x’għandu jsir f’każ ta’ tqala waqt trattament b’Mycophenolate mofetil Teva.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Mycophenolate mofetil Teva jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti kollha li huma mistennija jippreskrivu, iqassmu jew jużaw Mycophenolate mofetil Teva huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Il-Fuljett ta' Tagħrif
- Gwida għall-pazjenti

Il-materjal edukattiv għandu jkun fih l-elementi ewlenin li ġejjin:

Għandhom jiġu pprovduti gwidi separati għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti. Għall-pazjenti, il-kitba għandha tiġi separata b'mod xieraq għall-irġiel u n-nisa. L-oqsma li ġejjin għandhom jiġu koperti f'dawn il-gwidi:

- Introduzzjoni f'kull gwida se tgħarraf lill-qarrej li l-għan tal-gwida huwa li tgħidilhom li esponiment tal-fetu għandu jiġi evitat u kif tnaqqas ir-riskju ta' difetti tat-twelid u ta' korriment assoċjati ma' mycophenolate mofetil. Se tispjega li għalkemm din il-gwida hija importanti ħafna ma tipprovdix informazzjoni sħiħa dwar mycophenolate mofetil u li l-SmPC (professjonisti tal-kura tas-saħħa) u l-fuljett ta' tagħrif (pazjenti) ipprovduti mal-mediċina għandhom jinqraw b'attenzjoni wkoll.

- Informazzjoni fl-isfond dwar it-teratoġeniċità u l-mutaġeniċità ta' mycophenolate mofetil fil-bnedmin. Din is-sezzjoni se tipprovdi informazzjoni importanti fl-isfond dwar it-teratoġeniċità u l-mutaġeniċità ta' mycophenolate mofetil. Se tipprovdi dettalji dwar in-natura u d-daqs tar-riskju, f'konformità mal-informazzjoni pprovduta fl-SmPC. L-informazzjoni pprovduta f'din is-sezzjoni se tiffaċilità fehim korrett tar-riskju u se tispjega l-loġika għall-miżuri ta' prevenzjoni tat-tqala li ġejjin. Gwidi għandhom isemmu wkoll li l-pazjenti m'għandhomx jagħtu din il-mediċina lil xi persuna oħra.

- Għoti ta' pariri lill-pazjenti: Din is-sezzjoni se tenfasizza l-importanza ta' djalogu komplut, informattiv u kontinwu bejn il-pazjent u l-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji tat-tqala assoċjati ma' mycophenolate mofetil u l-istrateġiji ta' minimizzazzjoni rilevanti, inklużi għażliet ta' trattament alternattiv, jekk applikabbli. Il-ħtieġa biex tiġi ppjanata tqala se tiġi enfasizzata.

- Il-ħtieġa li jiġi evitat esponiment tal-fetu: Ħtieġa ta' kontraċezzjoni għall-pazjenti li jista' jkollhom it-tfal qabel, matul u wara trattament b'mycophenolate mofetil. Se tiġi spjegata l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni għal pazjenti rġiel attivi sesswalment (inklużi rġiel li għamlu važektomija) u pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal. Se tiġi ddikjarata b'mod ċar il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni qabel, waqt u wara trattament b'mycophenolate mofetil, inklużi dettalji tat-tul ta' żmien li matulu għandha titkompla l-kontraċezzjoni wara l-waqfien tat-terapija.

Barra dan, il-kitba konnessa man-nisa għandha tispjega l-ħtieġa ta' test tat-tqala qabel u waqt it-terapija b'mycophenolate mofetil; inkluż il-parir għal żewġ testijiet tat-tqala negattivi qabel ma tinbeda t-terapija u l-importanza taż-żmien magħżul li fih għandhom isiru dawn it-testijiet. Se tiġi spjegata wkoll il-ħtieġa ta' testijiet tat-tqala sussegwenti waqt it-trattament.

Parir li l-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 6 ġimgħat wara t-twaqqif ta' mycophenolate. Barra dan, l-irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-terapija jew għal 90 jum wara t-twaqqif ta' mycophenolate.

Parir dwar x'għandu jsir jekk isseħħ tqala jew jekk ikun hemm suspett ta' tqala waqt jew ftit wara trattament b'mycophenolate mofetil. Il-pazjenti se jiġu infurmati li m'għandhomx jiefqu jieħdu mycophenolate mofetil, iżda għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament. Se jiġi spjegat li se tiġi determinata l-aħjar azzjoni, ibbażata fuq valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali abbażi ta' każ b'każ permezz ta' diskussjoni bejn it-tabib li qed jittratta u l-pazjenta.

Barra dan, kwestjonarju dwar segwitu tat-tqala inklużi dettalji ta' esponiment waqt it-tqala, inkluż meta seħħ l-esponiment u d-doża; it-tul tat-terapija, qabel u waqt it-tqala; mediċini li kienu qed jittieħdu fl-istess waqt; riskji teratoġeniċi magħrufa u dettalji sħaħ ta' malformazzjonijiet konġenitali għandu jiġi miftiehem mal-awtoritajiet kompetenti nazzjonali.

# ANNESS III

# TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli iebsin
mycophenolate mofetil.

## 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 250 mg mycophenolate mofetil.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 kapsula
300 kapsula
100x1 kapsula

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Il-kapsuli Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni
M'għandekx tiftaħ jew tfarrak il-kapsuli u tibla' t-trab man-nifs ġewwa l-kapsuli jew tippermetti li t-trab imiss mal-ġilda tiegħek

## 8. DATA TA' SKADENZA

EXP

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/07/439/001 (100 kapsula)
EU/1/07/439/002 (300 kapsula)
EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsula)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC
SN
NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Strixxa**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli iebsin
mycophenlate mofetil

## 2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Teva B.V.

## 3. DATA TA' SKADENZA

EXP

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

## 5. OĦRAJN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg pilloli miksija b'rita
mycophenolate mofetil

## 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil.

## 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

## 4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

50 pillola
150 pillola
50x1 pillola

## 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

## 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

## 7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Il-pilloli miksija b'rita ta' Mycophenolate mofetil Teva għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni
Tfarrakx il-pilloli

## 8. DATA TA' SKADENZA

EXP

## 9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/07/439/003 (50 pillola)
EU/1/07/439/004 (150 pillola)
EU/1/07/439/005 (50x1 pillola)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg pilloli miksija b'rita

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC
SN
NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Strixxa**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg Pilloli miksija b'rita
mycophenlate mofetil

## 2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Teva B.V.

## 3. DATA TA' SKADENZA

EXP

## 4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

## 5. OĦRAJN

## B. FULJETT TA' TAGĦRIF

**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli iebsin**
**mycophenolate mofetil**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Mycophenolate mofetil Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mycophenolate mofetil Teva
3. Kif għandek tieħu Mycophenolate mofetil Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Mycophenolate mofetil Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra


## 1. X'inhu Mycophenolate Mofetil Teva u għalxiex jintuża

Mycophenolate mofetil Teva huwa mediċina li jintuża biex irażżan l-attività immunoloġika.

Is-sustanza attiva ta' din il- mediċina jisimha mycophenolate mofetil.

Mycophenolate mofetil Teva jintuża biex jimpedixxi 'l ġisemek milli jirriġetta kliewi, qalb jew fwied trapjantat. Huwa jintuża flimkien ma' mediċini oħra li għandhom l-istess funzjoni (i.e ciclosporin u corticosteroids)

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mycophenolate Mofetil Teva

TWISSIJA
Mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tipprovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.
It-tabib tiegħek se jkellmek u jagħtik informazzjoni bil-miktub, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' mycophenolate fuq trabi mhux imwielda. Aqra l-informazzjoni b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet. Jekk ma tifhemx dawn l-istruzzjonijiet b'mod sħiħ, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex jerġa' jispjegahom qabel ma tieħu mycophenolate. Ara wkoll aktar informazzjoni f'din is-sezzjoni taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddigħ".

**Tiħux Mycophenolate mofetil Teva**
- jekk inti allerġiku għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid għal xi jew sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati f-sezzjoni 6).
- jekk inti mara li tista' tkun tqila u ma pprovdejtx test tat-tqala negattiv qabel l-ewwel preskrizzjoni tiegħek, għax mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment.
- jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija jew taħseb li tista' tkun tqila.
- jekk mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva (ara Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ).
- jekk qegħda tredda'.

Tiħux din il-mediċina jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Mycophenolate mofetil Teva.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**
Kellem lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tibda trattament b'Mycophenolate mofetil Teva:
- jekk għandek aktar minn 65 sena għax jista' jkollok riskju akbar li tiżviluppa avvenimenti avversi bħal ċerti infezzjonijiet virali, fsada gastrointestinali u edima pulmonari meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar.
- jekk ikollok xi evidenza ta' infezzjoni (e.g. deni, griżmejk juġawk), tbenġil mhux mistenni u/jew fsada
- jekk għandek jew qatt kellek xi problem ibis-sistema diġestiva tiegħek eż. brixx fl-istonku
- jekk qed tippjana biex toħroġ tqila, jew jekk toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieħeb tiegħek tkunu qed tieħdu Mycophenolate mofetil Teva.
- jekk għandek nuqqas ereditarju ta' enzimi bħas-sindrome ta' Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Mycophenolate mofetil Teva inaqqas il-mekkaniżmu tad-difiża tal-ġisem. Minħabba f'hekk hemm riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda. Għalhekk għandek tillimita l-espożizzjoni tiegħek għax-xemx u għad-dawl ultra vjola (UV) billi tilbes ilbies protettiv u billi tuża sunscreen b'fattur ta' protezzjoni għoli.

M'għandekx tagħti demm waqt it-trattament b'Mycophenolate mofetil Teva u għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament. L-irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-trattament b'Mycophenolate mofetil Teva u għal mill-inqas 90 jum wara li jitwaqqaf it-trattament.

**Tfal u adoloxxenti**
Mycophenolate mofetil Teva jintuża fi tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena) biex jipprevjeni r-riġessjoni mil-ġisem ta kilwa trapjantata
Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża fi tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena) għal trapjanti tal-qalb jew fwied.
Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża kompletament fi tfal taħt is-sentejn għax abbażi tad-*data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal dan il-grupp ta' età, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża.

**Mediċini oħra u Mycophenolate mofetil Teva**
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Jekk it-tweġiba hija iva għal xi waħda mill-mistoqsijiet li ġejjin kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda' tieħu Mycophenolate mofetil Teva
- Qed tieħu xi mediċini li fihom:
  - azathioprine jew mediċini immunosuppressivi (li xi kultant jingħataw lil pazjenti wara operazzjoni ta' trapjant),
  - cholestyramine (użat biex jittratta pazjenti li għandhom livell għoli ta' kolesterol fid-demm),
  - rifampicin (antibijotiku),
  - antacidi jew inibituri tal-pompi tal-protoni (użati għall-problemi ta' aċidu fl-istonku bħal indiġestjoni),
  - phosphate binders (użati f'pazjenti li għandhom indeboliment kroniku li jnaqqas l-assorbiment ta' fosfat),
  - antibijotiċi – użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi
  - isavuconazole – użat biex jittratta infezzjonijiet mill-moffa
  - telmisartan – użat biex jittratta l-pressjoni għolja
  - jew xi mediċini oħra (inkluż dawk li tista' tixtri mingħajr riċetta) li t-tabib tiegħek ma jafx dwarhom?
- Għandek bżonn tieħu tilqima (vaċċini ħajjin)? It-tabib tiegħek ser jirrakomandalek x'inhu indikat għalik.

**Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ**

**Kontraċezzjoni f'nisa li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva**

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni flimkien ma' Mycophenolate mofetil Teva. Dan jinkludi:

- Qabel ma tibda tieħu Mycophenolate mofetil Teva
- Waqt it-trattament kollu tiegħek b'Mycophenolate mofetil Teva
- Għal 6 ġimgħat wara li tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva

Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċettivi l-aktar xierqa għalik. Dan se jiddependi mis-sitwazzjoni individwali tiegħek. Żewġ forom ta' kontraċezzjoni huma preferibbli għax dan inaqqas ir-riskju ta' tqala mhux intenzjonata. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk taħseb li l-kontraċezzjoni tiegħek setgħet ma kinitx effettiva jew jekk insejt tieħu l-pillola kontraċettiva tiegħek.**

Ma tistax toħroġ tqila jekk xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin tapplika għalik:

- Inti għaddejt mill-menopawsa, i.e. għandek età ta' mill-inqas 50 sena u l-aħħar mestrwazzjoni tiegħek kienet aktar minn sena ilu (jekk il-mestrwazzjoni tiegħek waqfet għax kellek trattament għall-kanċer, xorta għad hemm ċans li tista' toħroġ tqila).
- It-tubi fallopjani tiegħek u ż-żewġ ovarji tneħħew permezz ta' operazzjoni (salpingo-oophorectomy bilaterali).
- Il-ġuf (l-utru) tiegħek tneħħa permezz ta' operazzjoni (isterektomija).
- L-ovarji tiegħek m'għadhomx jaħdmu (insuffiċjenza prematura tal-ovarji, li kienet ikkonfermata minn ġinekologu speċjalista).
- Twelidt b'waħda mill-kondizzjonijiet rari li ġejjin li jagħmlu t-tqala impossibbli: il-ġenotip XY, is-sindrome ta' Turner jew aġenesi tal-utru.
- Inti tifla jew żagħżugħa li għad ma bdejtx ikollok il-mestrwazzjoni.

**Kontraċezzjoni f'irġiel li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva**

L-evidenza disponibbli ma tindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet jew ta' korriment jekk il-missier jieħu mycophenolate. Madankollu, riskju ma jistax jiġi eskluż għalkollox. Bħala prekawzjoni inti jew is-sieħba tiegħek rakkomandati tużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament u għal 90 jum wara li tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva.

Jekk qed tippjana li jkollok it-tfal, kellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji potenzjali u terapiji alternattivi.

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jkellmek dwar ir-riskji fil-każ ta' tqala u l-alternattivi li tista' tieħu biex tipprevjeni tiċħid tal-organu trapjantat tiegħek jekk:

- Qed tippjana biex toħroġ tqila.
- Qbiżt jew taħseb li qbiżt mestrwazzjoni, jew jekk ikollok fsada mestrwali mhux tas-soltu, jew tissuspetta li inti tqila.
- Jekk tagħmel sess mingħajr l-użu ta' metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'mycophenolate, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament. Madankollu, kompli ħu Mycophenolate mofetil Teva sakemm tarah jew taraha.

*Tqala*

Mycophenolate jikkawża frekwenza għolja ħafna ta' korriment (50%) u ta' difetti severi tat-twelid (23-27%) fit-tarbija mhux imwielda. Difetti tat-twelid li kienu rrappurtati jinkludu anomaliji tal-widnejn, tal-għajnejn, tal-wiċċ (xoffa/palat mixquq), tal-iżvilupp tas-swaba', tal-qalb, tal-esofagu (tubu li jgħaqqad il-gerżuma mal-istonku), tal-kliewi u tas-sistema nervuża (pereżempju spina bifida (fejn l-għadam tas-sinsla tad-dahar ma jkunux żviluppati sew)). It-tarbija tiegħek tista' tiġi affettwata minn wieħed jew aktar minn dawn.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tipprovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jitlob aktar minn test wieħed biex ikun ċert li m'intix tqila qabel jibda t-trattament.

*Treddigħ*

Tiħux Mycophenolate mofetil Teva jekk qed tredda'. Dan peress li ammonti żgħar tal-mediċina jistgħu jgħaddu fil-ħalib tal-omm.

**Sewqan u tħaddim ta' magni**
Mycophenolate mofetil Teva għandu effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem għodda jew magni. Jekk tħossok sturdut, tħoss ġismek imtarrax jew tħossok konfuż, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek u ssuqx u tħaddimx għodda jew magni qabel ma tħossok aħjar.

**Mycophenolate mofetil Teva fih sodium**
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tieħu Mycophenolate Mofetil Teva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżatt skont il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament tiegħek jibda u jiġi mmonitorjat min tabib speċjalizzat fit-trapjanti.

Id-doża li ssoltu tingħata hija kif ġej:

### Trapjant tal-Kliewi

Adulti
L-ewwel doża għandha tingħata fi żmien 72 siegħa minna wara l-operazzjoni tat-trapjant. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 8 kapsuli (2 g tas-sustanza attiva) meħuda f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 4 kapsuli filgħodu u 4 filgħaxija.

Tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena)
Id-doża li tingħata għandha tvarja skont id-daqs tat-tifel/tifla. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-aktar doża xierqa ibbażżata fuq l-erja superfiċjali tal-ġisem (tul u piż). Id-doża rakkomandata hija ta' 600 $mg/m^2$ li tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum.

### Trapjanti tal-Qalb

Adulti
L-ewwel doża għandha tingħata fi żmien 5 ijiem wara l-operazzjoni tat-trapjant. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 12-il kapsula (3 g tas-sustanza attiva) li tittieħed f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 6 kapsuli filgħodu u mbagħad 6 kapsuli filgħaxija.

Tfal
M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Mycophenolate mofetil Teva fi tfal bi trapjant tal-qalb.

### Trapjant tal-Fwied

Adulti
L-ewwel doża ta' Mycophenolate mofetil Teva li tittieħed mill-ħalq għandha tingħatalek ta' lanqas 4 ijiem wara l-operazzjoni ta' trapjant u meta tkun kapaci tibla' l-mediċini mill-ħalq. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 12-il kapsula (3 g tas-sustanza attiva) li tittieħed f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 6 kapsuli filgħodu imbagħad 6 kapsuli filgħaxija.

Tfal
M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Mycophenolate mofetil Teva fi tfal bi trapjant tal-fwied.

**Mod ta' kif u mnejn jingħata**
Ibla' l-kapsuli tiegħek b'mod sħiħ b'tazza ilma. Tista teħodhom mal-ikel jew bla ikel. La għandek tkisser u lanqas titħannhom u lanqas m'għandek tieħu kapsuli li jkunu nfetħu jew inqassmu. Evita kull

kuntatt ma' trab li jkun ħareġ minn kapsuli mħassra. Jekk kapsula tkun infetħet b'mod aċċidentali, laħlaħ it-trab minn mal-ġilda bis-sapun u l-ilma. Jekk xi trab jidħol f'għajnejk laħlaħ sew b'ħafna ilma nadif u frisk għajnejk u ħalqek,

It-trattament ser jissokta għalik sakemm ikollok bżonn l-immunosoppressjoni sabiex jimpedixxi rifjut tal-organu ttrapjantat.

**Jekk tieħu aktar Mycophenolate mofetil Teva milli suppost**
Huwa importanti li ma tieħux aktar kapsuli milli suppost. Ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-Aċċidenti u l-Emerġenza fi sptar jew tabib għal parir jekk blajt aktar kapsuli milli qalulek biex tieħu jew jekk it-tifel/tifla tiegħek belgħet minnhom.

**Jekk tinsa tieħu Mycophenolate mofetil Teva**
Jekk fi kwalunkwe ħin insejt tieħu l-mediċina tiegħek, ħudha meta tiftakar, imbagħad kompli ħudha fil-ħinijiet tas-soltu.
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal xi doża li nsejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva**
M'għandekx tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva għax tħossok aħjar. Hu importanti li ddum tieħu l-mediċina skont kif qallek it-tabib. Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Mycophenolate mofetil Teva jista' jiżdied iċ-ċans għal riġezzjoni ta' l-organu trapjantat. Tieqafx tieħu l-mediċina tiegħek kemm-il darba t-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

**Kellem tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti:**

- għandek sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġigħ fil-griżmejn.
- għandek xi tbenġil jew fsada mhux mistennija.
- għandek raxx, nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, b'diffikultà biex tieħu n-nifs - jista' jkollok reazzjoni allerġika serja għall-mediċina (bħal anafilassi, anġjoedema).
- għandek ippurgar iswed jew bid-demm jew jekk tirremetti demm jew partiċelli skuri li jidhru bħal kafè midħun. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fsada fl-istonku jew fl-imsaren.

Il-frekwenza ta' ċerti effetti sekondarji tiddependi mill-organu trapjantat, jiġifieri xi effetti sekondarji jistgħu jseħħu aktar jew inqas ta' spiss skont jekk dan il-prodott mediċinali ikunx qed jittieħed biex jipprevjeni lill-ġismek milli jirrifjuta qalb trapjantata jew kilwa trapjantata. Għal raġunijiet ta' ċarezza, kull effett sekondarju huwa dejjem elenkat taħt l-ogħla frekwenza tiegħu.

### Effetti sekondarji oħra

*Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10)*

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, viruses u/jew moffa
- infezzjoni serja li tista' taffettwa l-ġisem kollu
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm, plejtlits jew ċelluli ħomor tad-demm, li jistgħu jirriżultaw f'riskju ogħla ta' infezzjonijiet, tbenġil, emorraġiji, qtugħ ta' nifs u debbulezza
- fsada taħt il-ġilda
- żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- wisq aċidu fil-ġisem
- livell għoli ta' kolesterol u/jew lipidi fid-demm

- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- livell għoli ta' potassju fid-demm, livell baxx ta' potassju, manjeżju, kalċju u/jew fosfat fid-demm
- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm, gotta
- irrekwitezza, anormalitajiet fil-ħsieb, fil-perċezzjoni u l-livelli ta' koxjenza, depressjoni, tħossok ansjuż, diffikultà biex torqod
- żieda fit-tensjoni tal-muskoli, tregħid, ngħas, tħossok sturdut, uġigħ ta' ras, tirżiħ, tingiż jew tnemnim
- il-qalb tħabbat aktar malajr
- pressjoni baxxa/għolja, twessigħ tal-kanali tad-demm
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun, qtugħ ta' nifs, sogħla
- żaqq minfuħa
- rimettar, uġigħ fl-istonku, dijarea, tħossok imdardar
- stitikezza, indiġestjoni, gass (uġigħ ikkawżat minn gass)
- tnaqqis fl-aptit
- bidliet f'parametri differenti tal-laboratorju
- infjammazzjoni tal-fwied, il-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jisfaru
- neoplażma tal-ġilda, raxx, akne
- dgħufija fil-muskoli
- uġigħ fil-ġogi
- problemi fil-kliewi
- demm fl-awrina
- deni, sensazzjoni ta' kesħa, uġigħ, tħossok dgħajjef u debboli
- żamma ta' fluwidu fil-ġisem
- parti minn organu intern jew tessut imqabbeż minn post dgħajjef fil-muskoli taż-żaqq
- uġigħ fil-muskoli, fl-għonq u fid-dahar

*Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)*
- kanċer tal-ġilda, neoplażma mhux malinna tal-ġilda
- tkabbir mhux normali u eċċessiv ta' tessut
- tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli tad-demm kollha
- tkabbir beninni tal-glandoli limfatiċi, bidliet infjammatorji fil-ġilda (psewdolimfoma)
- tnaqqis fil-piż
- ħsibijiet mhux normali
- aċċessjoni
- bidla fis-sens tat-togħma
- embolu tad-demm li jifforma ġewwa vina
- infjammazzjoni tat-tessut li jiksi l-ħajt ta' ġewwa tal-addome u jkopri l-biċċa l-kbira tal-organi addominali
- imblukkar tal-imsaren
- infjammazzjoni tal-kolon li tikkawża uġigħ addominali jew dijarea (kultant ikkawżat minn ċitomegalovirus), ulċera fil-ħalq u/jew fl-istonku u/jew fid-duwodenu, infjammazzjoni tal-istonku, esofagu u/jew tal-ħalq u x-xufftejn
- tifwiq
- telf ta' xagħar
- tħossok ma tiflaħx
- tkabbir eċċessiv tat-tessut tal-ħanek
- infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża uġigħ qawwi fl-addome u d-dahar

*Mhux komuni(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)*
- infezzjonijiet ikkawżati minn protozoa
- proliferazzjoni tat-tessut linfatiku, li jinkludi tumuri malinni
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ċelluli ħomor tad-demm
- mard serju tal-mudullun
- akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku fil-ġisem

- qtugħ ta’ nifs, sogħla, li tista' tkun minħabba bronkjektasi (kundizzjoni fejn il-passaġġi tal-arja tal-pulmun jkunu dilatati b’mod mhux normali) jew fibrożi pulmonari (ċikatriċi tal-pulmun). Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sogħla persistenti jew qtugħ ta’ nifs
- tnaqqis fl-ammont ta’ antikorpi fid-demm
- tnaqqis sever fin-numru ta’ ċerti ċelluli bojod tad-demm (sintomi possibbli huma deni, uġigħ fil-griżmejn, infezzjonijiet frekwenti) (agranuloċitosi).

*Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)*
- tibdil fil-ħajt ta’ ġewwa tal-musrana ż-żgħira (atrofija tal-*villi* intestinali)
- infjammazzjoni serja tal-membrana li tiksi l-moħħ u s-sinsla tad-dahar
- infjammazzjoni serja tal-qalb u l-valvs tagħha
- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja li ġeneralment iwasslu għal disturb serju fil-pulmun (tuberkulożi, infezzjoni atipika kkawżata minn mikobatterja)
- marda serja tal-kliewi (nefropatija assoċjata mal-virus BK)
- marda serja tas-sistema nervuża ċentrali (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC)
- tnaqqis fin-numru ta’ ċerti ċelluli bojod tad-demm (newtropenija)
- bidla fil-forma ta’ ċerti ċelluli bojod tad-demm

Tieqafx tieħu l-mediċina tiegħek sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

## 5. Kif taħżen Mycophenolate Mofetil Teva

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X’fih Mycophenolate mofetil Teva

- Is-sustanza attiva hi mycophenolate mofetil.
  Kull kapsula fiha 250 mg mycophenolate mofetil.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  Il-Kontenut tal-kapsula
  Pregelatinised maize starch
  Povidone K-30
  Croscarmellose sodium
  Magnesium stearate
  Il-qoxra tal-kapsuli

*Ras*
Indigo carmine (E132)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin
*Korp*
Red iron oxide (E127)
Yellow iron oxide (E110)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin
Il-linka sewda tikkonsisti minn shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol u potassium hydroxide

**Kif jidher Mycophenolate mofetil Teva u l-kontenut tal-pakkett**

Kapsuli iebsin
Il-korp: lewn il-karamelli opak, li fuqu hemm stampat '250' b'mod assjali b'linka sewda
Ir-ras: kaħlanija ċara opaka li fuqha hemm stampat "M" b'mod assjali b'linka sewda.

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuli iebsin jiġu f'pakketti tal-folji tal-PVC/PVdC-aluminju f'daqsijiet ta' 100, 300 jew 100x1 kapsula f'kull kartuna

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

**Manifatturi**
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042,
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

**България**
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

**Lietuva**
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

**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

**Danmark**
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

**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

**Magyarország**
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

**Malta**
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'{XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Mycophenolate mofetil Teva 500 mg pilloli miksijin b'rita**
**mycophenolate mofetil**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Mycophenolate mofetil Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel qabel ma tieħu Mycophenolate mofetil Teva
3. Kif għandek tieħu Mycophenolate mofetil Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Mycophenolate mofetil Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra


## 1. X'inhu Mycophenolate Mofetil Teva u għalxiex jintuża

Mycophenolate mofetil Teva huwa mediċina li jintuża biex irażżan l-attività immunoloġika.

Is-sustanza attiva ta' din il- mediċina jisimha mycophenolate mofetil.

Mycophenolate mofetil Teva jintuża biex jimpedixxi 'l ġisemek milli jirriġetta kliewi, qalb jew fwied trapjantat. Huwa jintuża flimkien ma' mediċini oħra li għandhom l-istess funzjoni (i.e ciclosporin u corticosteroids)

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mycophenolate Mofetil Teva

TWISSIJA
Mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tipprovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.
It-tabib tiegħek se jkellmek u jagħtik informazzjoni bil-miktub, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' mycophenolate fuq trabi mhux imwielda. Aqra l-informazzjoni b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet. Jekk ma tifhemx dawn l-istruzzjonijiet b'mod sħiħ, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex jerġa' jispjegahom qabel ma tieħu mycophenolate. Ara wkoll aktar informazzjoni f'din is-sezzjoni taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddigħ".

**Tiħux Mycophenolate mofetil Teva**
- jekk inti allerġiku għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid għal xi jew sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati f-sezzjoni 6).
- jekk inti mara li tista' tkun tqila u ma pprovdejtx test tat-tqala negattiv qabel l-ewwel preskrizzjoni tiegħek, għax mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment.
- jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija jew taħseb li tista' tkun tqila.
- jekk mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva (ara Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ).
- jekk qegħda tredda'.

Tiħux din il-mediċina jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Mycophenolate mofetil Teva.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**
Kellem lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tibda trattament b'Mycophenolate mofetil Teva:

- jekk għandek aktar minn 65 sena għax jista' jkollok riskju akbar li tiżviluppa avvenimenti avversi bħal ċerti infezzjonijiet virali, fsada gastrointestinali u edima pulmonari meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar.
- jekk ikollok xi evidenza ta' infezzjoni (e.g. deni, griżmejk juġawk), tbenġil mhux mistenni u/jew fsada
- jekk għandek jew qatt kellek xi problem ibis-sistema diġestiva tiegħek eż. brixx fl-istonku
- jekk qed tippjana biex toħroġ tqila, jew jekk toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieħeb tiegħek tkunu qed tieħdu Mycophenolate mofetil Teva.
- jekk għandek nuqqas ereditarju ta' enzimi bħas-sindrome ta' Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Mycophenolate mofetil Teva inaqqas il-mekkaniżmu tad-difiża tal-ġisem. Minħabba f'hekk hemm riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda. Għalhekk għandek tillimita l-espożizzjoni tiegħek għax-xemx u għad-dawl ultra vjola (UV) billi tilbes ilbies protettiv u billi tuża sunscreen b'fattur ta' protezzjoni għoli.

M'għandekx tagħti demm waqt it-trattament b'Mycophenolate mofetil Teva u għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament. L-irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-trattament b'Mycophenolate mofetil Teva u għal mill-inqas 90 jum wara li jitwaqqaf it-trattament.

**Tfal u adoloxxenti**
Mycophenolate mofetil Teva jintuża fi tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena) biex jipprevjeni r-riġessjoni mil-ġisem ta kilwa trapjantata
Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża fi tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena) għal trapjanti tal-qalb jew fwied.
Mycophenolate mofetil Teva m'għandux jintuża kompletament fi tfal taħt is-sentejn għax abbażi tad-*data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal dan il-grupp ta' età, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża.

**Mediċini oħra u Mycophenolate mofetil Teva**
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Jekk it-tweġiba hija iva għal xi waħda mill-mistoqsijiet li ġejjin kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda' tieħu Mycophenolate mofetil Teva

- Qed tieħu xi mediċini li fihom:
  - azathioprine jew mediċini immunosuppressivi (li xi kultant jingħataw lil pazjenti wara operazzjoni ta' trapjant),
  - cholestyramine (użat biex jittratta pazjenti li għandhom livell għoli ta' kolesterol fid-demm),
  - rifampicin (antibijotiku),
  - antacidi jew inibituri tal-pompi tal-protoni (użati għall-problemi ta' aċidu fl-istonku bħal indiġestjoni),
  - phosphate binders (użati f'pazjenti li għandhom indeboliment kroniku li jnaqqas l-assorbiment ta' fosfat),
  - antibijotiċi – użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi
  - isavuconazole – użat biex jittratta infezzjonijiet mill-moffa
  - telmisartan – użat biex jittratta l-pressjoni għolja
  - jew xi mediċini oħra (inkluż dawk li tista' tixtri mingħajr riċetta) li t-tabib tiegħek ma jafx dwarhom?
- Għandek bżonn tieħu tilqima (vaċċini ħajjin)? It-tabib tiegħek ser jirrakomandalek x'inhu indikat għalik.

**Tqala, kontraċezzjoni u treddigħ**

**Kontraċezzjoni f'nisa li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva**

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni flimkien ma' Mycophenolate mofetil Teva. Dan jinkludi:

- Qabel ma tibda tieħu Mycophenolate mofetil Teva
- Waqt it-trattament kollu tiegħek b'Mycophenolate mofetil Teva
- Għal 6 ġimgħat wara li tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva

Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċettivi l-aktar xierqa għalik. Dan se jiddependi mis-sitwazzjoni individwali tiegħek. Żewġ forom ta' kontraċezzjoni huma preferibbli għax dan inaqqas ir-riskju ta' tqala mhux intenzjonata. **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk taħseb li l-kontraċezzjoni tiegħek setgħet ma kinitx effettiva jew jekk insejt tieħu l-pillola kontraċettiva tiegħek.**

Ma tistax toħroġ tqila jekk xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin tapplika għalik:

- Inti għaddejt mill-menopawsa, i.e. għandek età ta' mill-inqas 50 sena u l-aħħar mestrwazzjoni tiegħek kienet aktar minn sena ilu (jekk il-mestrwazzjoni tiegħek waqfet għax kellek trattament għall-kanċer, xorta għad hemm ċans li tista' toħroġ tqila).
- It-tubi fallopjani tiegħek u ż-żewġ ovarji tneħħew permezz ta' operazzjoni (salpingo-oophorectomy bilaterali).
- Il-ġuf (l-utru) tiegħek tneħħa permezz ta' operazzjoni (isterektomija).
- L-ovarji tiegħek m'għadhomx jaħdmu (insuffiċjenza prematura tal-ovarji, li kienet ikkonfermata minn ġinekologu speċjalista).
- Twelidt b'waħda mill-kondizzjonijiet rari li ġejjin li jagħmlu t-tqala impossibbli: il-ġenotip XY, is-sindrome ta' Turner jew aġenesi tal-utru.
- Inti tifla jew żagħżugħa li għad ma bdejtx ikollok il-mestrwazzjoni.

**Kontraċezzjoni f'irġiel li jieħdu Mycophenolate mofetil Teva**
L-evidenza disponibbli ma tindikax riskju akbar ta' malformazzjonijiet jew ta' korriment jekk il-missier jieħu mycophenolate. Madankollu, riskju ma jistax jiġi eskluż għalkollox. Bħala prekawzjoni inti jew is-sieħba tiegħek rakkomandati tużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt it-trattament u għal 90 jum wara li tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva.

Jekk qed tippjana li jkollok it-tfal, kellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskji potenzjali u terapiji alternattivi.

**Tqala u treddigħ**
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jkellmek dwar ir-riskji fil-każ ta' tqala u l-alternattivi li tista' tieħu biex tipprevjeni tiċħid tal-organu trapjantat tiegħek jekk:

- Qed tippjana biex toħroġ tqila.
- Qbiżt jew taħseb li qbiżt mestrwazzjoni, jew jekk ikollok fsada mestrwali mhux tas-soltu, jew tissuspetta li inti tqila.
- Jekk tagħmel sess mingħajr l-użu ta' metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'mycophenolate, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament. Madankollu, kompli ħu Mycophenolate mofetil Teva sakemm tarah jew taraha.

*Tqala*
Mycophenolate jikkawża frekwenza għolja ħafna ta' korriment (50%) u ta' difetti severi tat-twelid (23-27%) fit-tarbija mhux imwielda. Difetti tat-twelid li kienu rrappurtati jinkludu anomaliji tal-widnejn, tal-għajnejn, tal-wiċċ (xoffa/palat mixquq), tal-iżvilupp tas-swaba', tal-qalb, tal-esofagu (tubu li jgħaqqad il-gerżuma mal-istonku), tal-kliewi u tas-sistema nervuża (pereżempju spina bifida (fejn l-għadam tas-sinsla tad-dahar ma jkunux żviluppati sew)). It-tarbija tiegħek tista' tiġi affettwata minn wieħed jew aktar minn dawn.
Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tipprovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jitlob aktar minn test wieħed biex ikun ċert li m'intix tqila qabel jibda t-trattament.

*Treddigħ*

Tiħux Mycophenolate mofetil Teva jekk qed tredda'. Dan peress li ammonti żgħar tal-mediċina jistgħu jgħaddu fil-ħalib tal-omm.

**Sewqan u tħaddim ta' magni**
Mycophenolate mofetil Teva għandu effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem għodda jew magni. Jekk tħossok sturdut, tħoss ġismek imtarrax jew tħossok konfuż, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek u ssuqx u tħaddimx għodda jew magni qabel ma tħossok aħjar.

**Mycophenolate mofetil Teva fih sodium**
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tieħu Mycophenolate Mofetil Teva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżatt skont il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament tiegħek jibda u jiġi mmonitorjat min tabib speċjaliżżat fit-trapjanti.

Id-doża li ssoltu tingħata hija kif ġej:

<u>Adulti</u>
L-ewwel doża għandha tingħata fi żmien 72 siegħa minna wara l-operazzjoni tat-trapjant. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 4 pilloli (2 g tas-sustanza attiva) meħuda f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 2 pilloli filgħodu u 2 pilloli filgħaxija.

<u>Tfal u adoloxxenti (b'età minn 2 sa 18-il sena)</u>
Id-doża li tingħata għandha tvarja skont id-daqs tat-tifel/tifla. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-aktar doża xierqa ibbażżata fuq l-erja superfiċjali tal-ġisem (tul u piż). Id-doża rakkomandata hija ta' 600 mg/$m^2$ li tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum.

### Trapjanti tal-Qalb

<u>Adulti</u>
L-ewwel doża għandha tingħata fi żmien 5 ijiem wara l-operazzjoni tat-trapjant. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 6 pillola (3 g tas-sustanza attiva) li tittieħed f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 3 pillola filgħodu u mbagħad 3 pillola filgħaxija.

<u>Tfal</u>
M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Mycophenolate mofetil Teva fi tfal bi trapjant tal-qalb.

### Trapjant tal-Fwied

<u>Adulti</u>
L-ewwel doża ta' Mycophenolate mofetil Teva li tittieħed mill-ħalq għandha tingħatalek ta' lanqas 4 ijiem wara l-operazzjoni ta' trapjant u meta tkun kapaci tibla' l-mediċini mill-ħalq. Id-doża rakkomandata ta' kuljum hi ta' 6 pillola (3 g tas-sustanza attiva) li tittieħed f'żewġ dożi separati. Dan ifisser li għandhom jittieħdu 3 pillola filgħodu imbagħad 3 pillola filgħaxija.

<u>Tfal</u>
M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Mycophenolate mofetil Teva fi tfal bi trapjant tal-fwied.

**Mod ta' kif u mnejn jingħata**
Ibla' l-pilloli tiegħek b'mod sħiħ b'tazza ilma. Tista teħodhom mal-ikel jew bla ikel. La għandek tkisser u lanqas titħannhom u lanqas m'għandek tieħu pilloli li jkunu nfetħu jew inqassmu.

It-trattament ser jissokta għalik sakemm ikollok bżonn l-immunosoppressjoni sabiex jimpedixxi rifjut tal-organu ttrapjantat.

**Jekk tieħu aktar Mycophenolate mofetil Teva milli suppost**
Huwa importanti li ma tiħux aktar pilloli milli suppost. Ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-Aċċidenti u l-Emerġenza fi sptar jew tabib għal parir jekk blajt aktar pilloli milli qalulek biex tieħu jew jekk it-tifel/tifla tiegħek belgħet minnhom.

**Jekk tinsa tieħu Mycophenolate mofetil Teva**
Jekk fi kwalunkwe ħin insejt tieħu l-mediċina tiegħek, ħudha meta tiftakar, imbagħad kompli ħudha fil-ħinijiet tas-soltu.
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal xi doża li nsejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva**
M'għandekx tieqaf tieħu Mycophenolate mofetil Teva għax tħossok aħjar. Hu importanti li ddum tieħu l-mediċina skont kif qallek it-tabib. Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Mycophenolate mofetil Teva jista' jiżdied iċ-ċans għal riġezzjoni ta' l-organu trapjantat. Tieqafx tieħu l-mediċina tiegħek kemm-il darba t-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

**Kellem tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti:**
- għandek sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġigħ fil-griżmejn.
- għandek xi tbenġil jew fsada mhux mistennija.
- għandek raxx, nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, b'diffikultà biex tieħu n-nifs - jista' jkollok reazzjoni allerġika serja għall-mediċina (bħal anafilassi, anġjoedema).
- għandek ippurgar iswed jew bid-demm jew jekk tirremetti demm jew partiċelli skuri li jidhru bħal kafè midħun. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fsada fl-istonku jew fl-imsaren.

Il-frekwenza ta' ċerti effetti sekondarji tiddependi mill-organu trapjantat, jiġifieri xi effetti sekondarji jistgħu jseħħu aktar jew inqas ta' spiss skont jekk dan il-prodott mediċinali ikunx qed jittieħed biex jipprevjeni lill-ġismek milli jirrifjuta qalb trapjantata jew kilwa trapjantata. Għal raġunijiet ta' ċarezza, kull effett sekondarju huwa dejjem elenkat taħt l-ogħla frekwenza tiegħu.

**Effetti sekondarji oħra**

*Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10)*
- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, viruses u/jew moffa
- infezzjoni serja li tista' taffettwa l-ġisem kollu
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm, plejtlits jew ċelluli ħomor tad-demm, li jistgħu jirriżultaw f'riskju ogħla ta' infezzjonijiet, tbenġil, emorraġiji, qtugħ ta' nifs u debbulezza
- fsada taħt il-ġilda
- żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm
- wisq aċidu fil-ġisem
- livell għoli ta' kolesterol u/jew lipidi fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- livell għoli ta' potassju fid-demm, livell baxx ta' potassju, manjeżju, kalċju u/jew fosfat fid-demm
- livell għoli ta' aċidu uriku fid-demm, gotta

- irrekwitezza, anormalitajiet fil-ħsieb, fil-perċezzjoni u l-livelli ta' koxjenza, depressjoni, tħossok ansjuż, diffikultà biex torqod
- żieda fit-tensjoni tal-muskoli, tregħid, ngħas, tħossok sturdut, uġigħ ta' ras, tirżiħ, tingiż jew tnemnim
- il-qalb tħabbat aktar malajr
- pressjoni baxxa/għolja, twessigħ tal-kanali tad-demm
- akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun, qtugħ ta' nifs, sogħla
- żaqq minfuħa
- rimettar, uġigħ fl-istonku, dijarea, tħossok imdardar
- stitikezza, indiġestjoni, gass (uġigħ ikkawżat minn gass)
- tnaqqis fl-aptit
- bidliet f'parametri differenti tal-laboratorju
- infjammazzjoni tal-fwied, il-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jisfaru
- neoplażma tal-ġilda, raxx, akne
- dgħufija fil-muskoli
- uġigħ fil-ġogi
- problemi fil-kliewi
- demm fl-awrina
- deni, sensazzjoni ta' kesħa, uġigħ, tħossok dgħajjef u debboli
- żamma ta' fluwidu fil-ġisem
- parti minn organu intern jew tessut imqabbeż minn post dgħajjef fil-muskoli taż-żaqq
- uġigħ fil-muskoli, fl-għonq u fid-dahar

*Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)*
- kanċer tal-ġilda, neoplażma mhux malinna tal-ġilda
- tkabbir mhux normali u eċċessiv ta' tessut
- tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli tad-demm kollha
- tkabbir beninni tal-glandoli limfatiċi, bidliet infjammatorji fil-ġilda (psewdolimfoma)
- tnaqqis fil-piż
- ħsibijiet mhux normali
- aċċessjoni
- bidla fis-sens tat-togħma
- embolu tad-demm li jifforma ġewwa vina
- infjammazzjoni tat-tessut li jiksi l-ħajt ta' ġewwa tal-addome u jkopri l-biċċa l-kbira tal-organi addominali
- imblukkar tal-imsaren
- infjammazzjoni tal-kolon li tikkawża uġigħ addominali jew dijarea (kultant ikkawżat minn ċitomegalovirus), ulċera fil-ħalq u/jew fl-istonku u/jew fid-duwodenu, infjammazzjoni tal-istonku, esofagu u/jew tal-ħalq u x-xufftejn
- tifwiq
- telf ta' xagħar
- tħossok ma tiflaħx
- tkabbir eċċessiv tat-tessut tal-ħanek
- infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża uġigħ qawwi fl-addome u d-dahar

*Mhux komuni(jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)*
- infezzjonijiet ikkawżati minn protozoa
- proliferazzjoni tat-tessut linfatiku, li jinkludi tumuri malinni
- produzzjoni insuffiċjenti ta' ċelluli ħomor tad-demm
- mard serju tal-mudullun
- akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku fil-ġisem
- qtugħ ta' nifs, sogħla, li tista' tkun minħabba bronkjektasi (kundizzjoni fejn il-passaġġi tal-arja tal-pulmun jkunu dilatati b'mod mhux normali) jew fibrożi pulmonari (ċikatriċi tal-pulmun). Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sogħla persistenti jew qtugħ ta' nifs

- tnaqqis fl-ammont ta' antikorpi fid-demm
- tnaqqis sever fin-numru ta' ċerti ċelluli bojod tad-demm (sintomi possibbli huma deni, uġigħ fil-griżmejn, infezzjonijiet frekwenti) (agranuloċitosi).

*Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)*
- tibdil fil-ħajt ta' ġewwa tal-musrana ż-żgħira (atrofija tal-*villi* intestinali)
- infjammazzjoni serja tal-membrana li tiksi l-moħħ u s-sinsla tad-dahar
- infjammazzjoni serja tal-qalb u l-valvs tagħha
- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja li ġeneralment iwasslu għal disturb serju fil-pulmun (tuberkulożi, infezzjoni atipika kkawżata minn mikobatterja)
- marda serja tal-kliewi (nefropatija assoċjata mal-virus BK)
- marda serja tas-sistema nervuża ċentrali (lewkoenċefalopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC)
- tnaqqis fin-numru ta' ċerti ċelluli bojod tad-demm (newtropenija)
- bidla fil-forma ta' ċerti ċelluli bojod tad-demm

Tieqafx tieħu l-mediċina tiegħek sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħżen Mycophenolate Mofetil Teva

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**X'fih Mycophenolate mofetil Teva**

- Is-sustanza attiva hi mycophenolate mofetil.
  Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  <u>Pilloli jikkonsistu minn</u>
  Microcrystalline cellulose
  Povidone K-30
  Magnesium stearate
  Croscarmellose sodium
  <u>Il-kisi tal-pillola</u>
  Hypromellose (HPMC 2910)
  Titanium dioxide (E171)
  Macrogol (PEG 400)
  Talc

Indigo carmine aluminium lake (E132)
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

**Kif jidher Mycophenolate mofetil Teva u l-kontenut tal-pakkett**

Pilloli Mycophenolate mofetil Teva miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita ta' lewn il-lavanda pallida, f'għamla ovali, intaljati "M500" fuq naħa waħda u bla ebda disinn fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Mycophenolate mofetil Teva 500 mg jiġu f'pakketti tal-folji ta' PVC/PVdC – aluminju li d-daqsijiet tagħhom huma ta' 50, 150 jew 50x1 pillola f'kull kartuna

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

**Manifattur**
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'{XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.