

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myclausen 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Myclausen on näidustatud ägeda äratõukereaktsiooni vältimiseks allogeense neeru, südame või maksa siirdamise järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Kasutamine neerusiirdamisel

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas).

Lapsed vanuses 2...18 aastat

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m² suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Tablette tohib määrata ainult suurema kui 1,5 m² kehapindalaga patsientidele annuses 1 g kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib vajalikuks osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Alla 2-aastased lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

Kasutamine südamesiirdamisel

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südamesiirdamisega patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südamesiirdamisega lastel.

Kasutamine maksasiirdamisel

Täiskasvanud

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenooset ravimvormi. Myclauseni suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidel on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksasiirdamisega lastel.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerusiirdamise korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- või maksasiirdamise korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerusiirikuga patsientidel (glomerulaarfiltratsioon $< 25 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerusiiriku funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksasiirikuga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatooosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südamesiirikuga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatooosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerusiiriku äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; Myclauseni annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole Myclauseni annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksasiiriku äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi tablette purustada.

4.3 Vastunäidustused

Myclauseni ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Myclauseni kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).

- Myclauseni ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).
- Ravi Myclauseni iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Myclauseni ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).

- Myclauseni ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh Myclausen) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh Myclauseniga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Selliste infektsioonide hulka kuuluvad latentsete viiruste reaktiveerumine, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on sageli seotud immunosupressantide suurte koguannuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulg olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronheктаasiate tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronheктаasiate tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidel, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Myclauseniga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeeniasuhtes. Neutropeeniasuhte teke võib olla tingitud Myclauseni toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Myclauseniga ravitaval haigel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeeniasuhte tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutuda vajalikuks ravi Myclauseniga katkestamine või lõpetamine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda Myclauseni annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi Myclauseniga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Myclausenit saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooni, nahakahjustuste, veritsuse ja teiste luuüdi puudulikkusele viitavate nähtude tekkimisel tuleb kohe informeerida arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Myclauseniga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega, Myclausenit tuleb seedetrakti ägedate raskete haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

Mükofenolaatmofetiil on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb Myclauseni kasutamist vältida harvaesineva hüpoksaantiini-guaaniini fosforibosüültransferaasi päriliku defitsiidi, nt Leschi-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante (nt tsüklosporiin), ilma selle mõjuta ravimitele (nt takroliimus, siroliimus, belatasept) või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada Myclauseni plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Myclauseni ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on Myclausen raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi Myclauseniga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myclauseniga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava

rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloo hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuronidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8 %) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPId)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiili koos PPIdega ja ilma PPIdeta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiili manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiili manustamisel koos PPIdega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest Myclauseni efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele isikutele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40 % võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, kuna Myclauseni efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA-ga ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30 % võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50 % võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrapiantadega patsientidel võrreldes siroliimust või belatsepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosuppressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide Myclauseni koostoimete kohta teada järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist umbes 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole Myclauseni annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja Myclauseni samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra..

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferator-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri, ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning Myclauseni annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks Myclauseni ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjustanud samaaegsel manustamisel suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (vt lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0-12\text{ h}}$) 18...70 %. Soovitav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt Myclauseni annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH $C_{\max}$ ja $AUC_{0-12\text{ h}}$ vähenemist vastavalt 30 % ja 25 % võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse Myclausenit manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksasiirikuga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja $C_{\max}$ väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20 %, kui takroliimusravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerusiirikuga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myclauseniga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Myclausen on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne Myclauseniga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10 päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immuunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili.

- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immuunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal Myclausenit koos teiste immuunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt väliskõrva arenguhäired või puudumine), väliskuulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärv agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Myclausen on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, kuna on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulationsioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiilravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktiivuuringu emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist,

mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnunud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsushäiretele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Mükofenolaatmofetiil võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneeseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonia	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Bronhiektasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Köhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Köhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Ileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Hüpogamma- globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasenõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiili) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eriti nahakasvaja tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvaja esinemissageduses. Maksasiirikuga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga. Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelgeri-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe”, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähtuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistes kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnenu üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaatmofetiili koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaste-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m² kaks korda päevas. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt nendel täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati mükofenolaatmofetiili 1 g kaks korda päevas. Siiski esines lastel (eriti alla 6 aasta vanustel) täiskasvanutega võrreldes sagedamini järgmisi raviga seotud kõrvaltoimeid: kõhulahtisus, sepsis, leukopeenia, aneemia ja infektsioonid.

Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi turuletulekujärgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist. Üleannustamise korral ilmnunud kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäära pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb Myclauseni manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistest kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (nt kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid.

Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutransplantatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94 %, võrreldes selle veenisisesega manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerusiirikuga haigetele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40 % võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40 %.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97 % MFH-st plasma albumiinidega.

Varases transplantatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimetel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1 % manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93 % eritus uriiniga ja 6 % roojaga. Enamik (u 87 %) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad.

Mõjutades ravimi enterohepaatilist tsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid

selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Varases siirdamisjärgses perioodis (< 40 päeva) on neeru-, südame- ja maksasiirikuga haigetel MFH AUC ja C_{max} vastavalt 30 % ja 40 % madalamad võrreldes hilise (3...6 kuud) transplantatsioonijärgse perioodiga.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kroonilise neerukahjustuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75 % kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega haigetel või tervete grupis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raske kroonilise neerukahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksasiirikuga raske kroonilise neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Neerusiiriku hilinevad funktsioon

Siirdamise järgselt oli keskmine MFH AUC₀₋₁₂ sarnane patsientidel, kellel siiriku funktsioon hilines ning kellel siiriku funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad siiriku funktsiooniga haigete grupis MFHG AUC₀₋₁₂ keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenevad patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Myclauseni annust ei ole vaja kohandada.

Maksakahjustus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatosisse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49 –l pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerusiirikuga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiivide kasutavad patsiendid

18 ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüünilöstradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,15 mg), desogestreeli

(0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutrantsplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g ööpäevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südamesiirikuga patsientidele soovitatud annuste (3 g ööpäevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnemise loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsafaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiiline toime emasloomale puudus. Süsteemne ekspositsioon selliste annuste kasutamisel on neerusiirikuga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südamesiirikuga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnemise annuste juures, mille puhul aine süsteemne ekspositsioon on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist neerutrantsplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnemise seedetrakti häired annuste juures, mille puhul süsteemne ekspositsioon oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnemise suurimate annuste (süsteemne ekspositsioon võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnemise kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K-30)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool 3000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblistrid, milles on 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ühes karbis on 50 või 150 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa
Tel: 0049 (0)30 744 6012
Faks: 0049 (0)30 744 6041

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/647/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. oktoober 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myclausen 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Piklikud valged kapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Myclausen on näidustatud ägeda äratõukereaktsiooni vältimiseks allogeense neeru, südame või maksa siirdamise järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Kasutamine neerusiirdamisel

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas (2 g ööpäevas).

Lapsed vanuses 2...18 aastat

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m² suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Kapsleid tohib määrata ainult neile, kelle kehapindala on suurem kui 1,25 m². Patsientidele, kelle kehapind on 1,25 kuni 1,5 m², võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m² kehapindalaga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 1 g kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib vajalikuks osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Alla 2-aastased lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

Kasutamine südamesiirdamisel

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südamesiirdamisega patsiendile on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südamesiirdamisega lastel.

Kasutamine maksasiirdamisel

Täiskasvanud

Neljal esimesel päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenooset ravimvormi. Myclauseni suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidel on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksasiirdamisega lastel.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus on 1 g kaks korda ööpäevas neerusiirdamise korral ning 1,5 g kaks korda ööpäevas südame- või maksasiirdamise korral.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerusiirikuga patsientidel (glomerulaarfiltratsioon $< 25 \text{ ml/min}^{1/1,73 \text{ m}^2}$) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid haigeid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerusiiriku funktsioon operatsioonijärgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- ja maksasiirikuga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatosose maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südamesiirikuga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerusiiriku äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; Myclauseni annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole Myclauseni annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksasiiriku äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi yclauseni kapsleid avada ega purustada, et vältida kapslis oleva pulbri sissehingamist või selle otsest kokkupuudet naha või limaskestadega. Nahale või silma sattumisel pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

4.3 Vastunäidustused

Myclauseni ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Myclausen'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).

- Myclauseni ei tohi kasutada rasestuda võivatel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.6).

- Ravi Myclauseni iga ei tohi alustada rasestuda võivatel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Myclauseni ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- Myclauseni ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite (sh Myclausen) kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kandes riideid ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh Myclauseniga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Selliste infektsioonide hulka kuuluvad latentsete viiruste reaktiveerumine, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on sageli seotud immunosupressantide suurte koguannuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronheктаasiate tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronheктаasiate tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidel, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt kõha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Myclauseniga ravitavaid haigeid tuleb jälgida neutropeeniasuhtes. Neutropeeniasuhte teke võib olla tingitud Myclauseni toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Myclauseniga ravitavatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta vältel. Neutropeeniasuhte tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutuda vajalikuks ravi Myclauseniga katkestamine või lõpetamine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda Myclauseni annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi Myclauseniga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Myclausenit saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooni, nahakahjustuste, veritsuse ja teiste luuüdi puudulikkusele viitavate nähtude tekkimisel tuleb koheselt informeerida arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Myclauseniga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud. Elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel juhinduma kohalikust gripivastase vaktsineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega, Myclausenit tuleb seedetrakti ägedate raskete haiguste korral kasutada ettevaatlikult.

Mükofenolaatmofetiil on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi inhibiitor. Seetõttu tuleb Myclauseni kasutamist vältida harvaesineva hüpoksaantiini-guaaniini fosforibosüültransferaasi päriliku defitsiidi, nt Leschi-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante (nt tsüklosporiin), ilma selle mõjuta ravimitele (nt takroliimus, siroliimus, belatasept) või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada Myclauseni plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Myclauseni ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski/kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on Myclausen raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi Myclauseniga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, tõhusa kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Kontratseptsioon (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestuda võivad naised kasutama samaaegselt kahte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myclauseniga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitused meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloo hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, kontratseptsiooni soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad rasestuda võivad naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8 %) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid (näiteks valatsikloviir) konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema ravimi kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPId)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiili koos PPIdega ja ilma PPI deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiili manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiili manustamisel koos PPIdega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest Myclauseni efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele isikutele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40 % võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, kuna Myclauseni efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat.

Ent kui samaaegne CsA-ga ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30 % võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50 %

võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutransplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosuppressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mida kasutatakse soolestikus β -glükuronidaasi tootvate bakterite vastu (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Käesolevalt on nende antibiootikumide Myclauseni koostoimete kohta teada järgnev:

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist umbes 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime vähenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole Myclauseni annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimele vähenes MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja Myclauseni samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0...∞}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR- γ (peroksüsomaalse proliferator-aktiveeritud retseptor γ) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri, ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu (ravimid konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele). MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning Myclauseni annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks Myclauseni ja gantsikloviiri või selle eelravimite (näiteks valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel

manustamisel MFH ekspositsioon ($AUC_{0-12\text{ h}}$) 18...70 %. Soovitatav on jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt Myclauseni annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH $C_{\max}$ ja $AUC_{0-12\text{ h}}$ vähenemist vastavalt 30 % ja 25 % võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse Myclauseni manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksasiirikuga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja $C_{\max}$ väärtusi. Kuid takroliimuse AUC suurenes ligikaudu 20 %, kui takroliimusravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid annuseid (1,5 g kaks korda ööpäevas). Neerusiirikuga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Ravimite, mis erituvad neerude tubulaarsekretsiooni teel, samaaegsel manustamisel mükofenolaatmofetiiliga võivad need eritumisel hakata konkureerima mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemist või vastupidi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myclauseniga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Myclausen on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Reproduktiivses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne Myclauseniga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8...10 päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8...10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immuunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immuunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal Myclausenit koos teiste immuunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt väliskõrva arenguhäired või puudumine), väliskuulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Myclausen on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, kuna on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

Olemasolevad piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulationsioonid näitavad, et MFH maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele.

Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva pärast mükofenolaatmofetiilravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise

patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktiivsuurte uuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) emasloomade toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mükofenolaatmofetiil võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonია	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhiektasiasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Hüpogamma- globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasenõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiili) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eriti nahakasvaja tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvaja esinemissageduses. Maksasiirikuga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta vältel, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeene põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta vältel pärast neeru-, südame- ja maksatransplantatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidoos, CMV-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4). mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga. Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelgeri-Huetti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe”, mida võidakse immunosupressiooniga (nagu mükofenolaatmofetiili saavatel) patsientidel ekslikult tõlgendada infektsiooninähuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematemeesi, meeleat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaatmofetiili koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, vt lõik 4.6.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistes uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihaste-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m² kaks korda päevas. Kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt nendel täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati mükofenolaatmofetiili 1 g kaks korda päevas. Siiski esines lastel (eriti alla 6 aasta vanustel) täiskasvanutega võrreldes sagedamini järgmisi raviga seotud kõrvaltoimeid: kõhulahtisus, sepsis, leukopeenia, aneemia ja infektsioonid.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi turuletulekujärgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmnemist. Üleannustamise korral ilmnenu kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäära pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb Myclauseni manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH või MFHG ei ole kliiniliselt olulistes kogustes hemodialüüsitavad. Sapphapete sekvestrandid (nt kolestüramiin) võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid.

Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrapiantatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94 %, võrreldes selle veenisisesega manustamisega. Söömine ei mõjustanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerusiirikuga haigetele annuses 1,5 mg kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH maksimaalne plasmakontsentratsioon ravimi koos söögiga tarvitamisel 40 % võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) kasutamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40 %.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97 % MFH-st plasma albumiinidega.

Varases transplantaatioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise transplantaatioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist)

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimetel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1 % manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93 % eritus uriiniga ja 6 % roojaga. Enamik (u 87 %) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad.

Mõjutades ravimi enterohepaatilist tsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Transplantatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südame-transplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kroonilise neerukahjustuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 haiget) 28...75 % kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või haigetega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega haigetel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega haigetel või tervete grupis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raske kroonilise neerukahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksasiirikuga raske kroonilise neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Neerusiiriku hilinevad funktsioon

Siirdamise järgselt oli keskmine MFH AUC₀₋₁₂ sarnane patsientidel, kellel siiriku funktsioon hilines ning kellel siiriku funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad siiriku funktsiooniga haigete grupis MFHG AUC₀₋₁₂ keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenevad patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Myclauseni annust ei ole vaja kohandada.

Maksakahjustus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronidatsioon ei ole maksa parenhümatooesse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-l pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerusiirikuga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel

(≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid kontratseptiivide kasutavad patsiendid

18 ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli vältel mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda ööpäevas) koos kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, mis sisaldasid etüüülöstradiooli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,15 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete kontratseptiivide ovulatsiooni pärssivale toimele. LH, FSH ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eksperimentaalsetes mudelites ei ilmenenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC väärtused või maksimaalsed plasmakontsentratsioonid kui neerutransplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g ööpäevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südamesiirikuga patsientidele soovitatud annuste (3 g ööpäevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmneseid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg päevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg päevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Süsteemne ekspositsioon selliste annuste kasutamisel on neerusiirikuga patsientidel (päevaannus 2 g) ≤ 0,5 korda ja südamesiirikuga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmneseid annuste juures, mille puhul aine süsteemne ekspositsioon on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmneseid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul süsteemne ekspositsioon oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmneseid suurimate annuste (süsteemne ekspositsioon võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest ekspositsioonist) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratatsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon (K-30)
Magneesiumstearaat

Kapsli kate

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblistrid, milles on 10 kõvakapslit.

Ühes karbis on 100 või 300 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa
Tel: 0049 (0)30 744 6012
Faks: 0049 (0)30 744 6041

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/647/003-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. oktoober 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama teavitusprogrammi ja raseduse kontrollküsimustiku sisu ja formaadi, sealhulgas teabe edastamise ja levitamise viisid ning programmi muud aspektid riikliku pädeva asutusega.

Teavitusprogrammi eesmärk on tagada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkus teratogeensusest ja mutageensusest, rasedustestide tegemise vajadusest enne Myclauseniga ravi alustamist, kontratseptsiooni kasutamise nõuetest nii mees- kui naispatsientidele ning mida teha, kui Myclausen-ravi ajal leiab aset rasedumine.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Myclauseni turustatakse, saavad järgmise teavituspaketi kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid, kes eeldatavalt Myclauseni välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad:

- Arsti teavitusmaterjal.
- Patsiendi infopakett.

Tervishoiutöötaja teavitusmaterjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte.
- Juhend tervishoiutöötajatele.

Patsiendi infopakett peab sisalduma:

- Pakendi infoleht.
- Juhend patsientidele.

Teavitusmaterjalid tuleb kasutusele võtta nelja kuu jooksul pärast käesoleva protseduuri lõppu ja need sisaldavad järgmisi põhielemente:

Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb anda eraldi juhendid. Patsientide juhendis peab hoidma lahus meeste ja naistele mõeldud teksti. Nendes juhendites peavad olema kaetud järgmised teemad:

- Mõlema juhendi sissejuhatust teavitab lugejat, et juhendi eesmärk on informeerida neid sellest, et vältida tuleb loote kokkupuudet ravimiga ning kuidas viia miinimumini mükofenolaatmofetiiliga seotud väärase arengu ja raseduse katkemise oht. Selgitatakse, et kuigi antud juhend on väga tähtis, ei anna see kogu teavet mükofenolaatmofetiili kohta ning tähelepanelikult tuleb läbi lugeda ka ravimi omaduste kokkuvõte (tervishoiutöötajad) ja ravimiga kaasasolev pakendi infoleht (patsiendid).
- Taustateave mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta inimestel. See lõik sisaldab olulist taustateavet mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta. See annab ka üksikasjalikku teavet riski olemuse ja suurusjärgu kohta kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes toodud informatsiooniga. Selles lõigus sisalduv teave aitab riskist õigesti aru saada ja põhjendab raseduse vältimise meetmete vajalikkust. Juhendid peavad ära märkima ka selle, et patsiendid ei tohi seda ravimit anda ühelegi teisele inimesele.
- Patsientide nõustamine: selles lõigus rõhutatakse igakülgse, informatiivse ja jätkuva dialoogi tähtsust patsiendi ja tervishoiutöötaja vahel mükofenolaatmofetiiliga seotud rasedusriskide ja vastavate riski minimeerimise meetmete, kaasa arvatud alternatiivsete ravivõimaluste kohta, kui see on asjakohane. Esile tõstetakse raseduse planeerimise vajadust.
- Vajadus vältida loote kokkupuudet ravimiga: kontratseptsiooni kasutamise nõuded fertiilses eas patsientidele enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. Selgitatakse kontratseptsiooni kasutamise nõudeid seksuaalselt aktiivsetele meespatsientidele (kaasa arvatud vasektoomia läbinud meestele) ning rasedustada võivatele naistele. Selgelt tuuakse välja kontratseptsiooni kasutamise vajadus enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi, sealhulgas üksikasjalik teave kontratseptsiooni kasutamise kestuse kohta pärast ravi lõpetamist.

Lisaks peab naistele suunatud tekst selgitama rasedustestidega seotud nõudeid enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist ja ravi ajal; sealhulgas teavet selle kohta, et enne ravi alustamist tehtud kaks rasedustesti peavad andma negatiivse vastuse, samuti nende testide ajastuse tähtsuse kohta. Selgitatakse ka järgnevate rasedustestide vajadust ravi ajal.

- Nõuane, et patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Peale selle ei tohi mehed doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.
- Nõuanded selle kohta, mida teha raseduse ilmnemisel või selle kahtluse korral ravi ajal või vahetult pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõppu. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei lõpetaks mükofenolaatmofetiili kasutamist, vaid võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga. Selgitatakse, et individuaalsel kasu ja riski hinnangul põhinev õige tegevuskava määratakse kindlaks juhupõhiselt raviarsti ja patsiendi vahelise arutelu tulemusena.

Lisaks tuleb riikliku pädeva asutusega kooskõlastada raseduse kontrollküsimustik, milles sisalduvad järgmised andmed: ravimiga kokkupuude raseduse ajal, sealhulgas aeg ja annus; ravi kestus enne rasedust ja selle ajal; samaaegselt kasutatud ravimid; teadaolevad teratogeensed riskid ja põhjalik teave kaasasündinud väärase arengu kohta, ning võtta see kasutusele nelja kuu jooksul pärast käesoleva protseduuri lõppu.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myclausen 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myclauseni õhukese polümeerikattega tablette tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ei tohi murda ega purustada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/647/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Myclausen 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myclausen 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

150 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myclauseni õhukese polümeerikattega tablette tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ei tohi murda ega purustada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3,
14129 Berlin,
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/647/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Myclausen 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myclausen 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Passauer Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myclausen 250 mg, kõvakapslid
Mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit
300 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myclauseni kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ärge avage ega purustage kapsleid ega hingake neis sisalduvat pulbrit sisse ega laske sellel sattuda oma nahale.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/647/003 (100 kõvakapslit)
EU/1/10/647/004 (300 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myclausen 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myclausen 250 mg, kõvakapslid
Mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Passauer Pharma GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendil

Myclausen 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid Mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myclausen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Myclauseni võtmist
3. Kuidas Myclausenit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myclausenit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myclausen ja milleks seda kasutatakse

Myclausen sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse “immuunosupressantideks”.

Myclausenit kasutatakse, et vältida teile siirdatud neeru, südame või maksa äratõukereaktsiooni teie organismi poolt.

Myclausenit kasutatakse koos teiste ravimitega, milledeks on:

- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne Myclauseni võtmist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

Ärge võtke Myclausenit

- kui te olete allergiline (ülitundlik) mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase
- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Myclauseni võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myclauseniga ravi alustamist pidage kohe nõu oma arstiga, kui:

- olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand
- te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab Myclausenit.
- teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Myclauseniga ravi alustamist kohe nõu oma arsti või apteekriga.

Päikesekiirguse mõju

Myclausen nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle põhjustab suuremat nahavähi tekkeriski. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka teie pead, kaela, käsivarsi ja jalgu.
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

Muud ravimid ja Myclausen

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, kaasa arvatud taimsed ravimid. See on vajalik sellepärast, et Myclausen võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Myclauseni toimet.

Eriti peab enne Myclauseni võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid (kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni)
- kolestüramiin (kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks)
- rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks)
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse mao happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral)
- fosfaate siduvad preparaadid (kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks)
- antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- isavukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- telmisartaan (kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks).

Vaktsiinid

Kui teid on vaja Myclauseni kasutamise ajal vaktsineerida (elusvaktsiiniga), rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine võib teile manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda Myclausenit ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada Myclausenit ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

Myclausen koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi Myclauseniga.

Rasestumisvastane kaitse Myclauseni kasutavalatel naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate Myclauseni ajal kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate Myclauseni võtmist;
- kogu Myclauseni jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate Myclauseni võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse Myclauseni kasutavalatel meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast Myclauseni kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, pidage nõu oma arstiga võimalike ohtude ja muude ravivõimaluste kohta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebataoline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusat rasestumisvastast meetodit kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski Myclauseni kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke Myclausenit rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Myclausen mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

Myclausen sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Myclausenit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirik

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 4 tabletti (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul.

Lapsed vanus 2 kuni 18 aastat

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitav annus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Südamesiirik

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed Myclauseni kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

Maksasiirik

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene Myclauseni suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed Myclauseni kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

Kuidas Myclausenit võtta

- Neelake tabletid alla koos klaasitäie veega.
- Ärge murdke ega purustage tablette.

Kui te võtate Myclausenit rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Myclausenit rohkem kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Myclausenit võtta

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Myclauseni kasutamise

Ärge lõpetage Myclauseni võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suurened risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage kohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest - võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus või hingamisraskus, vilistav hingamine või köhimine, joobnud tunne, pearinglus, teadvusetaseme muutused, hüpotensioon koos üldise kerge sügelusega või ilma, nahapunetus ja näo/kurgu paistetus (raske allergilise reaktsiooni sümptomid).

Sagedased probleemid

Sagedali esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, valge- või punavereliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Kõrvaltoimed, mis võivad lastel tekkida suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel, on: kõhulahtisus, infektsioonid, valge- ja punavereliblede arvu vähenemine.

Nakkustega võitlemine

Myclausen vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkustega võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju, naha, suu, seedetrakti, kopsu ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immunosuppressandid) kasutajatele võib väga väikesel arvul Myclausen'i kasutajatel tekkida lümfikoe kasvajaid või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liiges- või lihasvalu), peavalu, gripinäht ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohatis, nahakasvajad, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskesta haavandid
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks
- maksafunktsiooni häire
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus
- värisemine, lihasspasmid, krambid
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, südametegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde
- ninakõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kehakaalu langus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myclausenit säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myclausen sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
- Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiained on:

Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, povidoon (K-30), naatriumkroskarmelloos,

magneesiumstearaat.

Tableti kate: polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud), titaandioksiid (E 171), makrogool 3000, talk.

Kuidas Myclausen välja näeb ja pakendi sisu

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid.

Myclauseni 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/alumiiniumblistris, milles on 10 tabletti. Ühes karbis on 50 või 150 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

Tootja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Myclausen 250 mg, kõvakapslid Mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myclausen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Myclauseni võtmist
3. Kuidas Myclausenit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myclausenit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myclausen ja milleks seda kasutatakse

Myclausen sisaldab mükofenolaatmofetiili.

- See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse “immunosupressantideks”.

Myclausenit kasutatakse, et vältida teile siirdatud neeru, südame või maksa äratõukereaktsiooni teie organismi poolt.

Myclausenit kasutatakse koos teiste ravimitega, milledeks on:

- tsüklosporiin ja kortikosteroidid.

2. Mida on vaja teada enne Myclauseni võtmist

HOIATUS

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus ja imetamine“ all.

Ärge võtke Myclausenit

- kui te olete allergiline (ülitundlik) mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes.
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist.
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase
- kui te ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset (vt „Rasedus, rasestumisvastane kaitse ja imetamine“).
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Myclauseni võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myclauseniga ravi alustamist pidage kohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.
- kui teil tekib infektsiooni sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- kui teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- kui teil on kunagi olnud mõni seedetrakti probleem, näiteks maohaavand
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab Myclausenit.
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Myclauseniga ravi alustamist kohe nõu oma arsti või apteekriga.

Päikesekiirguse mõju

Myclausen nõrgestab teie organismi kaitsevõimet. Selle põhjustab suuremat nahavähi tekkeriski. Vähendage kokkupuudet päikese- ja UV-kiirgusega. Selleks:

- kandke kaitseriietust, mis katab ka teie pead, kaela, käsivarsi ja jalgu.
- kasutage kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 2-aastastele lastele, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

Muud ravimid ja Myclausen

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, kaasa arvatud taimsed ravimid. See on vajalik sellepärast, et Myclausen võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Myclauseni toimet.

Eriti peab enne Myclauseni võtmise alustamist teavitama oma arsti või apteekrit sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- asatiopriin või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid (kasutatakse pärast siirdamisoperatsiooni)
- kolestüramiin (kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks)
- rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi ennetamiseks ja raviks)
- antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse mao happeprobleemide, näiteks seedehäirete korral)
- fosfaate siduvad preparaadid (kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks)
- antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- isavukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks)
- telmisartaan (kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks).

Vaktsiinid

Kui teid on vaja Myclauseni kasutamise ajal vaktsineerida (elusvaktsiiniga), rääkige kõigepealt oma arsti või apteekriga. Arst ütleb, milliseid vaktsiine võib teile manustada.

Te ei tohi doonorina verd anda Myclausenit ajal ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada Myclausenit ajal ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

Myclausen koos toidu ja joogiga

Toidu ja joogi kasutamine ei mõjuta ravi Myclauseniga.

Rasestumisvastane kaitse Myclauseni kasutaval naistel

Kui olete rasestuda võiv naine, peate Myclauseni ajal kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate Myclauseni võtmist;
- kogu Myclauseni jooksul;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate Myclauseni võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest lähtuvalt. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- Te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus)
- Teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia)
- Teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia)
- Teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- Teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- Te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastane kaitse Myclauseni kasutaval meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast Myclauseni kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, pidage nõu oma arstiga võimalike ohtude ja muude ravivõimaluste kohta.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda.
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebataoline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust.
- te olete seksuaalvahekorras ilma tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutamata..

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski Myclauseni kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastase kaitse kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke Myclausenit rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Myclausen mõjutab mõõdukalt autojuhtimise või masinate ja mehhanismidega töötamise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

Myclausen sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Myclausenit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Ravimi annus sõltub sellest, milline elund teile on siirdatud. Tavalised annused on toodud allpool. Ravi kestab senikaua, kui seda on vaja siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Neerusiirik

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 3 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 8 kapslit (2 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

Lapsed vanus 2 kuni 18 aastat

- Lapsele määratud annus oleneb tema suurusest.
- Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema pikkuse ja kehakaalu (kehapindala – mõõdetakse ruutmeetrites ehk „m²“) järgi. Soovitav annus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Südamesiirik

Täiskasvanud

- Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed Myclauseni kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

Maksasiirik

Täiskasvanud

- Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene Myclauseni suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni.
- Ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g ravimit), mis võetakse kahe eraldi annusena.
- Võtke 6 kapslit hommikul ja 6 kapslit õhtul.

Lapsed

- Puuduvad andmed Myclauseni kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

Kuidas Myclausenit võtta

- Neelake kapslid alla koos klaasitäie veega.
- Ärge murdke ega purustage kapsleid.
- Ärge võtke kapslit, mis on katki või avatud.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks silma või suhu.

- Kui see juhtub, loputage rohke puhta veega.

Olge ettevaatlik, et katkisest kapslist välja tulnud pulber ei satuks nahale.

- Kui see juhtub, peske piirkonda hoolikalt vee ja seebiga.

Kui te võtate Myclausenit rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Myclausenit rohkem kui ette nähtud, pöörduge otsekohe oma arsti poole või minge haiglasse. Tehke seda ka juhul, kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Myclausenit võtta

Kui te unustate mis tahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Myclauseni kasutamise

Ärge lõpetage Myclauseni võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud. Kui lõpetate ravi, võib suureneeda risk teile siirdatud elundi äratõukeks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage kohe nõu arstiga, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest - võite vajada kiireloomulist ravi:

- teil tekib mõni nakkuse sümptom, näiteks palavik või kurguvalu
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus või hingamisraskus, vilistav hingamine või köhimine, joobnud tunne, pearinglus, teadvusetaseme muutused, hüpotensioon koos üldise kerge sügelusega või ilma, nahapunetus ja näo/kurgu paistetus (raske allergilise reaktsiooni sümptomid).

Sagedased probleemid

Sagedali esinevateks probleemideks on kõhulahtisus, valge- või punavereliblede arvu vähenemine veres, nakkused ja oksendamine. Arst teeb teile regulaarsete ajavahemike järel vereanalüüse, et hinnata muutusi:

- vererakkude arvus või infektsiooni nähtudes.

Kõrvaltoimed, mis võivad lastel tekkida suurema tõenäosusega kui täiskasvanutel, on: kõhulahtisus, infektsioonid, valge- ja punavereliblede arvu vähenemine.

Nakkustega võitlemine

Myclausen vähendab teie organismi kaitsevõimet, et vältida teile siirdatud elundi äratõukereaktsiooni. Selle tulemusena väheneb teie organismi võime nakkustega võidelda. See tähendab, et teil võib tekkida tavalisest sagedamini infektsioone. Nende hulka kuuluvad aju, naha, suu, seedetrakti, kopsu ja kuseteede põletikud.

Lümfikoe kasvaja ja nahavähk

Sarnaselt teistele sellist tüüpi ravimite (immuunosupressandid) kasutajatele võib väga väikesel arvul Myclausen'i kasutajatel tekkida lümfikoe kasvaja või nahavähk.

Üldised kõrvaltoimed

Teil võivad tekkida organismi tervikuna haaravad üldised kõrvaltoimed. Nende hulka kuuluvad rasked

allergilised reaktsioonid (näiteks anafülaksia, angioödeem), palavik, tugev väsimus, uinumisraskused, valud (näiteks kõhuvalu, valu rindkeres, liiges- või lihasvalu), peavalu, gripinähud ja tursed.

Teiste kõrvaltoimetena võivad tekkida:

Nahaprobleemid, näiteks:

- akne, lihtohatis, vöötohtis, nahakasvajad, juuste väljalangemine, nahalööve ja -sügelemine.

Kuseteede probleemid, näiteks:

- veri uriinis.

Seedetrakti- ja suuprobleemid, näiteks:

- igemete turse ja suu limaskestast haavandid
- kõhunäärme-, jämesoole- või maopõletik
- seedetrakti häired, sealhulgas verejooks
- maksafunktsiooni häire
- kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, seedehäired, isutus, kõhupuhitus.

Närvisüsteemi probleemid, näiteks:

- pearinglus, unisus või tuimus
- värisemine, lihasspasmid, krambid
- ärevus või depressioon, meeleolu või mõtlemise muutused.

Südame ja veresoonte probleemid, näiteks:

- vererõhu muutused, südamegevuse kiirenemine, veresoonte laienemine.

Kopsuprobleemid, näiteks

- kopsupõletik, bronhiit
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- vedeliku kogunemine kopsudesse või pleuraõõnde
- ninakõrvalkoobaste probleemid.

Muud probleemid, näiteks:

- kehakaalu langus, podagra, kõrge veresuhkru tase, verejooks, verevalumite teke.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myclausenit säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myclausen sisaldab

Toimeaine on mükofenolaatmofetiil. Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiil.

Abiained on:

Kapsli sisu: eelželatiniseeritud maisitärklis, naatriumkroskarmelloos, povidoon (K-30), magneesiumstearaat.

Kapsli kate: želatiin, titaandioksiid (E 171).

Kuidas Myclausen välja näeb ja pakendi sisu

Valged piklikud kapslid.

Myclauseni 250 mg kapslid on saadaval PVC/alumiiniumblistris, milles on 10 kapslit. Ühes karbis on 100 või 300 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

Tootja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemânia
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Íýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadud olemasolevaid andmeid anafülaktiliste reaktsioonide kohta (sh lähedase ajalise seosega juhud, kõrvaltoime kadumine ravimi ärajätmisel ja/või kõrvaltoime kordumine ravimi taasmanustamisel), on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe ja anafülaktilise reaktsiooni vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.