

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Baltos apvalios plėvele dengtos tabletės..

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Myclausen skiriama kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai, širdis arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

#### Dozavimas

#### Vartojimas persodinus inkstus

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 72 valandas po transplantacijos. Pacientams, kuriems persodinti inkstai, rekomenduojama gerti po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g).

##### *Vaikų populiacija nuo 2 iki 18 metų amžiaus*

Rekomenduojama mikofenolato mofetilio dozė – gerti po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (iki didžiausios 2 g per parą dozės). Tabletės po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g) galima skirti tik tiems pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas didesnis nei 1,5 m<sup>2</sup>. Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau (žr. 4.8 skyrių), kartais tenka laikinai sumažinti vaisto dozę arba išvis liautis juo gydyti; tai turėtų būti daroma, atsižvelgiant į atitinkamus klinikinius veiksnius, įskaitant ir reakcijos sunkumą.

##### *Vaikų populiacija < 2 metų amžiaus*

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 2 metų vaikams yra mažai. Jais remiantis paruošti dozavimo rekomendacijų negalima, todėl šiai amžiaus grupei vaisto skirti nerekomenduojama.

#### Vartojimas persodinus širdį

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 5 dienas po transplantacijos. Rekomenduojama dozė po širdies persodinimo – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po širdies persodinimo duomenų nėra.

#### Vartojimas persodinus kepenis

##### *Suaugusiesiems*

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo mikofenolato mofetilas lašinamas į veną (i.v.); skirti vaisto gerti reikia pradėti, kai tik pacientas gali jį toleruoti. Rekomenduojama gerti dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto vartojimą vaikams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

#### Ypatingos populiacijos

##### Senyviems pacientams

Rekomenduojama senyviems pacientams dozė – po 1 g du kartus per parą, kai persodinti inkstai, ir po 1,5 g du kartus per parą persodinus širdį arba kepenis.

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams su persodintu inkstu, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

##### Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia. Duomenų apie sergančiuosius sunkia parenchimine kepenų liga, kuriems persodinta širdis, nėra.

##### Atmetimo epizodų gydymas

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl Myclausen dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti Myclausen dozę po persodintos širdies atmetimo epizodo. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

#### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atakliai tęsiasi, gydymą nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

##### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinių preparatų*

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkės ir triušius veikia teratogeniškai, todėl Myclausen tablečių negalima traiškyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Myclausen skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo Myclausen reakcijos (žr. 4.8 skyrių).

- Myclausen skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų

kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);

- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, Myclausen skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).
- Myclausen skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- Myclausen skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant Myclausen, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų –riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

##### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant Myclausen, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C, reaktyvaciją (atsinaujinimą), ir infekcijas, sukeliamas poliomos virusų (su BK virusu susijusi nefropatija su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais.. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo Mikofenolato mofetilo pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume Mikofenolato mofetilo vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronchektazių atvejus Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo Mikofenolato mofetilo pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama ištirti.

##### Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja Myclausen, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu Myclausen, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių

nors šių priešasčių deriniu. Per pirmąjį Myclausen vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absolūtus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevartoti Myclausen.

Gydant pacientus mikofenolato mofetilo ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie gryną eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeltos GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus Myclausen dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo Myclausen vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

Myclausen vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpų susilpnėjimui, jie turi nedelsdami apie tai pranešti gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo Myclausen metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

### Virškinimo sistema

Su mikofenolato mofetilio vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, Myclausen reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

Mikofenolato mofetilas yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., Lesch-Nyhan ir Kelley-Seegmiller sindromais.

### Sąveikos

Sudėtinio gydymo, imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais imunosupresantais, pvz., takrolimu, sirolimu, belataceptu, arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes tai sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. Kitų klasių vaistiniai preparatai, trikdančys MFR enterohepatinį ciklą, pvz., kolestimaminas, antibiotikai, turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti Myclausen kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimu arba atvirkščiai) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama Myclausen nevartoti kartu su azatioprinu, nes šio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilo vartojimo kartu su sirolimu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr. 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 – 27 %) atvejų. Dėl to Myclausen skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo

profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamos gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą Myclausen. Gydytojas turi užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

#### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klinikinius įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą Myclausen, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

#### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradėdamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

#### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

#### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacicloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

#### Antacidiniai vaistiniai preparatai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Sumažėjusi ekspozicija mikofenolio rūgštimi (MFR) yra stebėta kartu su mikofenolato mofetilio vartojant antacidinius vaistinius preparatus, tokius kaip magnio ar aliuminio hidroksidai, ar PSI, įskaitant lanzoprazolą ir pantoprazolą. Lyginant transplantato atmetimo ar persodinto organo praradimo dažnius tarp mikofenolato mofetilio gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir mikofenolato mofetilio gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas mikofenolato mofetilo vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei mikofenolato mofetilio vartojus kartu su PSI.

#### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (t.y., kolestiminas,

### ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti Myclausen veiksmingumą.

### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestiramino tris kartus per parą, išgėrus vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti Myclausen veiksmingumas.

### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė.

Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskiriama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų mikofenolato mofetilu ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis mikofenolato mofetilo dozėmis gydytais pacientais organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

β-gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorochinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

### Ciprofloksacinas ir amoksisicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksisicilino+klavulano rūgšties, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, Myclausen dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo mikofenolato mofetilio kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai mikofenolato mofetilio vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės mikofenolato mofetilio dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

### Gliukuronidaciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su Myclausen rekomenduojama skirti atsargiai.

### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir mikofenolato mofetilo, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos 1A9 (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp mikofenolato mofetilu ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį mikofenolato mofetilui (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir Myclausen dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

#### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas mikofenolato mofetilis geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

#### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu mikofenolato mofetilio ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12\text{ h}}$ ) sumažėjo 18–70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti Myclausen dozes.

#### Sevelameras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su sevelameru, pastebėta, kad MFR  $C_{\max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t. y. transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama Myclausen vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trimis valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatus sujungiančių medžiagų poveikį mikofenolato mofetilui preparatui duomenų nėra.

#### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti mikofenolato mofetilio ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas mikofenolato mofetilio aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{\max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams pavartojus kartotines mikofenolato mofetilio dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, mikofenolato mofetilis takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).

#### Gyvosios vakcinos

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

#### Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradedant gydymą Myclausen, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

#### Nėštumas

Nėštumo metu Myclausen skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradedant gydymą Myclausen vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradedant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8-10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8 -10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet kokią kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaninio persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu Myclausen derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);
- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;
- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, Myclausen krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

## Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFA yra stiprus teratogenas. Ar MFA patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFA kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingo amžiaus pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

## Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydymą dozę pacientams po inksto persodinimo, ir 1,3 – 2 kartus didesnė nei vartojant pacientams rekomenduojamą gydymą dozę 3 g per parą dozę po širdies persodinimo. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą dozę 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą dozę 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Mikofenolato mofetilas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Mikofenolato mofetilas gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### *Saugumo duomenų santrauka*

Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su mikofenolato mofetilio, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

#### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\,000$ ). Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamai reakcijai dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą, kepenis ar širdį.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

| Nepageidaujama reakcija į vaistą<br>MedDRA<br>Organų sistemų klasės                 | Persodintas<br>inkstas | Persodintos<br>kepenys | Persodinta<br>širdis |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
|                                                                                     | Dažnis                 | Dažnis                 | Dažnis               |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                                   |                        |                        |                      |
| Bakterinės infekcijos                                                               | Labai dažni            | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Grybelinės infekcijos                                                               | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Pirmuonių sukeltos ligos                                                            | Nedažni                | Nedažni                | Nedažni              |
| Virusinės infekcijos                                                                | Labai dažni            | Labai dažni            | Labai dažni          |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b> |                        |                        |                      |
| Gerybinis odos navikas                                                              | Dažni                  | Dažni                  | Dažni                |
| Limfoma                                                                             | Nedažni                | Nedažni                | Nedažni              |
| Limfoproliferacinis sutrikimas                                                      | Nedažni                | Nedažni                | Nedažni              |
| Navikas                                                                             | Dažni                  | Dažni                  | Dažni                |
| Odos vėžys                                                                          | Dažni                  | Nedažni                | Dažni                |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                                       |                        |                        |                      |
| Anemija                                                                             | Labai dažni            | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Grynoji eritrocitų aplazija                                                         | Nedažni                | Nedažni                | Nedažni              |
| Kaulų čiulpų susilpnėjimas                                                          | Nedažni                | Nedažni                | Nedažni              |
| Ekchimozė                                                                           | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Leukocitozė                                                                         | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Leukopenija                                                                         | Labai dažni            | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Pancitopenija                                                                       | Dažni                  | Dažni                  | Nedažni              |
| Pseudolimfoma                                                                       | Nedažni                | Nedažni                | Dažni                |
| Trombocitopenija                                                                    | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                                            |                        |                        |                      |
| Acidozė                                                                             | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Hipercholesterolemija                                                               | Labai dažni            | Dažni                  | Labai dažni          |
| Hiperglikemija                                                                      | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Hiperkalemija                                                                       | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Hiperlipidemija                                                                     | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Hipokalcemija                                                                       | Dažni                  | Labai dažni            | Dažni                |
| Hipokalemija                                                                        | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Hipomagnezemija                                                                     | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Hipofosfatemija                                                                     | Labai dažni            | Labai dažni            | Dažni                |
| Hiperurikemija                                                                      | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Podagra                                                                             | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Kūno masės sumažėjimas                                                              | Dažni                  | Dažni                  | Dažni                |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                                                         |                        |                        |                      |
| Sumišimo būklė                                                                      | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Depresija                                                                           | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Nemiga                                                                              | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Sužadindimas                                                                        | Nedažni                | Dažni                  | Labai dažni          |
| Nerimas                                                                             | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Sutrikęs mąstymas                                                                   | Nedažni                | Dažni                  | Dažni                |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                                    |                        |                        |                      |
| Svaigulys                                                                           | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Galvos skausmas                                                                     | Labai dažni            | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Hipertonija                                                                         | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Parestezija                                                                         | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |
| Mieguistumas                                                                        | Dažni                  | Dažni                  | Labai dažni          |
| Tremoras                                                                            | Dažni                  | Labai dažni            | Labai dažni          |

| <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>                               |                            |                            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MedDRA</b>                                                         | <b>Persodintas inkstas</b> | <b>Persodintos kepenys</b> | <b>Persodinta širdis</b> |
| <b>Organų sistemų klasės</b>                                          |                            |                            |                          |
|                                                                       | Dažnis                     | Dažnis                     | Dažnis                   |
| Traukuliai                                                            | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Skonio jutimo sutrikimas                                              | Nedažni                    | Nedažni                    | Dažni                    |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                             |                            |                            |                          |
| Tachikardija                                                          | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                        |                            |                            |                          |
| Padidėjęs kraujospūdis                                                | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Sumažėjęs kraujospūdis                                                | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Limfocelė                                                             | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Venų trombozė                                                         | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Kraujagyslių išsiplėtimas                                             | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                            |                            |                          |
| Bronhektazė                                                           | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Kosulys                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Dusulys                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Intersticinė plaučių liga                                             | Nedažni                    | Labai reti                 | Labai reti               |
| Pleuros efuzija                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Plaučių fibrozė                                                       | Labai reti                 | Nedažni                    | Nedažni                  |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |                            |                            |                          |
| Pilvo tempimas                                                        | Dažni                      | Labai dažni                | Dažni                    |
| Pilvo skausmas                                                        | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Kolitas                                                               | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Vidurių užkietėjimas                                                  | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Sumažėjęs apetitas                                                    | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Viduriavimas                                                          | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Nevirškinimas                                                         | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Stemplės uždegimas                                                    | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Raugulys                                                              | Nedažni                    | Nedažni                    | Dažni                    |
| Vidurių pūtimas                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Skrandžio uždegimas                                                   | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Kraujavimas iš virškinimo trakto                                      | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Virškinimo trakto opa                                                 | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Dantėnų hiperplazija                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Žarnyno nepraeinamumas                                                | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Burnos išopėjimas                                                     | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Pykinimas                                                             | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Pankreatitas                                                          | Nedažni                    | Dažni                      | Nedažni                  |
| Stomatitas                                                            | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Vėmimas                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>                                   |                            |                            |                          |
| Padidėjęs jautrumas                                                   | Nedažni                    | Dažni                      | Dažni                    |
| Hipogamaglobulinemija                                                 | Nedažni                    | Labai reti                 | Labai reti               |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |                            |                            |                          |
| Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje                      | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje                   | Dažni                      | Nedažni                    | Labai dažni              |
| Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas                                   | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hepatitas                                                             | Dažni                      | Labai dažni                | Nedažni                  |
| Hiperbilirubinemija                                                   | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Gelta                                                                 | Nedažni                    | Dažni                      | Dažni                    |

| <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>                                              |                            |                            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MedDRA</b>                                                                        | <b>Persodintas inkstas</b> | <b>Persodintos kepenys</b> | <b>Persodinta širdis</b> |
| <b>Organų sistemų klasės</b>                                                         |                            |                            |                          |
|                                                                                      | Dažnis                     | Dažnis                     | Dažnis                   |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                                           |                            |                            |                          |
| Paprastieji spuogai                                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Nuplikimas                                                                           | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Išbėrimas                                                                            | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Odos išaugos                                                                         | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>                             |                            |                            |                          |
| Sąnarių skausmas                                                                     | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Raumenų silpnumas                                                                    | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                                             |                            |                            |                          |
| Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje                                                 | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje                                                    | Nedažni                    | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hematurija                                                                           | Labai dažni                | Dažni                      | Dažni                    |
| Inkstų veiklos nepakankamumas                                                        | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>                           |                            |                            |                          |
| Astenija                                                                             | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Šaltkrėtis                                                                           | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Edema                                                                                | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Išvarža                                                                              | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Bendras negalavimas                                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Skausmas                                                                             | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Karščiavimas                                                                         | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Su <i>de novo</i> purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

##### *Piktybiniai navikai*

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant mikofenolato mofetilą, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

##### *Infekcijos*

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausios infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius mikofenolato mofetilio (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto, širdies ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių *Candida* infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilą, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

##### *Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus

(žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina mikofenolato mofetilą vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetilu, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Gydam pacientus mikofenolato mofetilu, gauta pranešimų apie gryniosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetilu, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos Pelger-Huet anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomai mikofenolato mofetilio gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetilu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su mikofenolato mofetilu susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### *Padidėjęs jautrumas*

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

#### *Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės*

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientėms yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

#### *Įgimti sutrikimai*

Poregistracinės stebėsenos metu mikofenolato mofetilu derinamu kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

#### *Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*

Gydant pacientus mikofenolato mofetilo ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

#### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

#### *Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Poregistraciniu laikotarpiu buvo aprašytas su *de novo* purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas, kaip paradoksali prouždegiminė reakcija, kuri susijusi su mikofenolato mofetilu bei mikofenolio rūgštimi ir kuriai būdingas karščiavimas, sąnarių skausmas, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenys. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą būklė greitai pagerėjo.

#### *Specialios populiacijos*

##### *Vaikų populiacija*

Klinikinio tyrimo duomenimis, kai jame dalyvavusiems 2-18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, nepageidaujamų reakcijų tipas ir dažnis paprastai buvo panašus kaip suaugusių pacientų, vartojančių mikofenolato

mofetilio po 1 g du kartus per parą. Tačiau, palyginti su poveikiu suaugusiems pacientams, vaikams, ypač jaunesniems nei 6 metų amžiaus, dažniau pasitaikė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeliama nepageidaujamų reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems mikofenolato mofetilio kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinių neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, Myclausen reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizms, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeliant anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

#### Absorbcija

Išgertas mikofenolato mofetilis greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas ir, vykstant ikisisteminiam metabolizmui, virsta aktyviu metabolitu – MFR. Kaip matyti iš persodinto inksto atmetimo reakcijos slopinimo, mikofenolato mofetilio imunosupresinis aktyvumas koreliuoja su MFR koncentracija.

Vidutinis išgerto mikofenolato mofetilio biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamo mikofenolato mofetilio prieinamumu, pagal MFR AUC, yra 94 %. Jei pacientai, kuriems persodintas inkstas, vartojo mikofenolato mofetilio po 1,5 g du kartus per parą, maistas jo rezorbcijai (pagal MFR AUC) poveikio neturėjo. Tačiau vartojant vaisto kartu su maistu, MFR  $C_{\max}$  sumažėjo 40 %. Išgėrus mikofenolato mofetilio, jis plazmoje paprastai neišmatuojamas.

#### Pasiskirstymas

Praėjus maždaug 6–12 valandų po dozės suvartojimo, MFR koncentracija dėl enterohepatinės recirkuliacijos paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestimino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40 %; tai rodo ryškią vaisto enterohepatinę recirkuliaciją. Kai MFR koncentracijos yra kliniškai tinkamos, 97 % MFR yra susijungusios su plazmos albuminu. Ankstyvuojų potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{\max}$  – maždaug 40 % mažesnės negu vėlyvuojų potransplantaciniu periodu (praėjus 3 – 6 mėnesiams po transplantacijos).

#### Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei, MFR daugiausia metabolizuojama į MFR fenolio gliukuronidą (MFRG), kuris yra farmakologiškai neaktyvus. *In vivo* enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir, manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurį MFM šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

#### Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepasišalina. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mkg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip cholestiraminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MPA išsidėstymas priklauso nuo keletą pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję pernešėjai. Naviko atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų pernešėjais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės (svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai mikofenolato mofetilio skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

#### Ypatingos populiacijos

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriant vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos

greitis  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), buvo 2875 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. Vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3–6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

#### Vėluojanti persodinto inksto funkcija

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC (0–12 val.) buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC (0–12 val.) buvo 2–3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad Myclausen dozę nebūtina tikslinti.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Tačiau kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

#### Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai parametrai įvertinti ištyrus 49 vaikus ir paauglius (nuo 2 iki 18 metų amžiaus), kuriems po inkstų persodinimo buvo duodama gerti po  $600 \text{ mg/m}^2$  mikofenolato mofetilio du kartus per parą. Vartojant šią dozę MFR AUC reikšmės buvo panašios į suaugusiųjų MFR AUC reikšmes, kai jie ankstyvuojų ir vėlyvuojų periodu po inkstų persodinimo vartojo 1 g mikofenolato mofetilo du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniu periodu buvo panašios.

#### Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio farmakokinetika senyvų žmonių ( $\geq 65$  metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

#### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su mikofenolato mofetilu (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02–0,04 mg) ir levonorgestrelis (0,05–0,20 mg), dezogestrelis (0,15 mg) arba gestodeno (0,05–0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (neįvartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo mikofenolato mofetilio poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas mikofenolato mofetilis geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai neveikė (žr. 4.5 skyrių).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaito atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2–3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar  $C_{\text{max}}$ ) negu pacientams, po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę, ir 1,3–2 karto didesnę sisteminę ekspoziciją (pagal AUC ar  $C_{\text{max}}$ ), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per dieną klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t. y. nukleotidų sintezės jautriose ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinių aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg/kg per parą, o triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz., širdies ir inkstų ektopiją, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydymą 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 tos klinikinės ekspozicijos, kuri susidaro vartojant rekomenduojamą gydymą 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilio toksinį poveikį žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija pacientams po inkstų persodinimo vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų virškinimo organų sistemai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilio toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atrodo atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas (K-30)

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis 3000

Talkas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir turinys**

Polivinilo chlorido (PVC) ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 plėvelė dengtų tablečių.

Kiekvienoje dėžutėje yra arba 50, arba 150 plėvelė dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija  
Tel. 0049 (0)30 744 60 12  
Faksas 0049 (0)30 744 60 41

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/647/001-002

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. gegužės 27 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myclausen 250 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Pailgos baltos kapsulės.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Myclausen skiriama kartu su ciklosporinu ir kortikosteroidais transplantato ūminio atmetimo profilaktikai pacientams, kuriems persodinti alogeniniai inkstai, širdis arba kepenys.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir jį tęsti gali tik atitinkamos kvalifikacijos transplantacijos specialistai.

#### Dozavimas

#### Vartojimas persodinus inkstus

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 72 valandas po transplantacijos. Pacientams, kuriems persodinti inkstai, rekomenduojama gerti po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g).

##### *Vaikų populiacija nuo 2 iki 18 metų amžiaus*

Rekomenduojama mikofenolato mofetilio dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą (iki didžiausios 2 g per parą dozės). Kapsules galima skirti tik tiems pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra ne mažesnis kaip 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientams kurių kūno paviršiaus plotas nuo 1,25 m<sup>2</sup> iki 1,5 m<sup>2</sup> galima skirti 750 mg mikofenolato mofetilio kapsules du kartus per parą (1,5 g paros dozė). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas didesnis nei 1,5 m<sup>2</sup> gali skirti 1 g mikofenolato mofetilio kapsules du kartus per parą (paros dozė – 2 g). Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiais, kai kurių nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau (žr. 4.8 skyrių), kartais tenka laikinai sumažinti vaisto dozę arba išvis liautis juo gydyti; tai turėtų būti daroma, atsižvelgiant į atitinkamus klinikinius veiksnus, įskaitant ir reakcijos sunkumą.

##### *Vaikų populiacija < 2 metų amžiaus*

Duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 2 metų vaikams yra mažai. Jais remiantis paruošti dozavimo rekomendacijų negalima, todėl šiai amžiaus grupei vaisto skirti nerekomenduojama.

#### Vartojimas persodinus širdį

##### *Suaugusiesiems*

Gydymas turi būti pradėtas per 5 dienas po transplantacijos. Rekomenduojama dozė po širdies persodinimo – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto skyrimą vaikams po širdies persodinimo duomenų nėra.

#### Vartojimas persodinus kepenis

##### *Suaugusiesiems*

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo mikofenolato mofetilas lašinamas į veną (i.v.); skirti vaisto gerti reikia pradėti, kai tik pacientas gali jį toleruoti. Rekomenduojama gerti dozė pacientams, kuriems persodintos kepenys – po 1,5 g du kartus per parą (paros dozė – 3 g).

#### *Vaikų populiacija*

Apie vaisto vartojimą vaikams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

#### Ypatingos populiacijos

##### Senyviems pacientams

Rekomenduojama senyviems pacientams dozė – po 1 g du kartus per parą, kai persodinti inkstai, ir po 1,5 g du kartus per parą persodinus širdį arba kepenis.

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams su persodintu inkstu, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, vengtina skirti didesnes negu po 1 g du kartus per parą dozes. Šiuos pacientus taip pat būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems po operacijos inksto transplantato funkcija vėluoja, dozių keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie sergančius sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu pacientus, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

##### Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems sunkia parenchimine kepenų liga, po inkstų persodinimo dozės keisti nereikia. Duomenų apie sergančiuosius sunkia parenchimine kepenų liga, kuriems persodinta širdis, nėra.

##### Atmetimo epizodų gydymas

MFR (mikofenolio rūgštis) yra aktyvus mikofenolato mofetilo metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl Myclausen dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti Myclausen dozę po persodintos širdies atmetimo epizodo. Farmakokinetinių duomenų, kai yra persodintų kepenų atmetimo reakcija, neturima.

#### *Vaikų populiacija*

Duomenų apie persodintą organą turinčių vaikų, kuriems atmetimo reakcija pasireiškė pirmą kartą arba atkakliai tęsiasi, gydymą nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

##### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinių preparatą*

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkės ir triušius veikia teratogeniškai, todėl, norint išvengti kapsulėse esančių miltelių įkvėpimo ar tiesioginio sąlyčio su oda ir gleivinėmis, šių kapsulių atidaryti arba traiškyti negalima. Jeigu taip atsitiktų, sąlyčio vietą reikia kruopščiai nuplauti vandeniu su muilu, akis praplauti paprastu vandeniu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Myclausen skirti negalima pacientams, kurių jautrumas mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai yra padidėjęs. Pastebėtos padidėjusio jautrumo Myclausen reakcijos (žr. 4.8 skyrių).

- Myclausen skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių);
- norint išvengti skyrimo nėštumo metu, Myclausen skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).
- Myclausen skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių);
- Myclausen skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių);

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Navikai

Pacientams, gydomiems imunosupresantais bei vaistinių preparatų deriniais, įskaitant Myclausen, gresia didesnis pavojus susirgti limfoma ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (žr. 4.8 skyrių). Atrodo, kad šis pavojus labiau priklauso nuo imunosupresinio poveikio intensyvumo ir trukmės negu nuo kurio nors konkretaus vaisto vartojimo.

Bendras patarimas siekiant iki minimumo sumažinti odos vėžio pavojų –riboti kūno ekspoziciją saulės ir UV spinduliais: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

##### Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant Myclausen, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuoninės), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C, reaktyvaciją (atsinaujinimą, ir infekcijas sukeliamas poliomos virusų, (su BK virusu susijusi nefropatija su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). Buvo gauta pranešimų apie atsinaujinusio hepatito atvejus, hepatito B ar hepatito C nešiotojams, gydytiems imunosupresantais. Šios infekcijos dažnai yra susijusios su labai stipria bendra imunosupresija ir gali būti sunkių arba mirtinų būklių priežastimi; apie šias infekcijas turi pagalvoti gydytojai diferencinės diagnostikos metu, kai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pablogėja inkstų funkcija arba atsiranda neurologinių simptomų. Mikofenolio rūgštis turi citostatinį poveikį B ir T limfocitams, todėl gali pasunkėti COVID-19 liga, taigi, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis atitinkamų klinikinių veiksmų.

Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo Mikofenolato mofetilo pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume Mikofenolato mofetilo vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios infekcijos. Tvarios ir kliniškai reikšmingos hipogamaglobulinemijos atvejais reikia apsvarstyti, ar nevertėtų imtis tam tikrų klinikinių veiksmų, atsižvelgiant į galimą citostatinį poveikį, kurį mikofenolio rūgštis sukelia T ir B limfocitams.

Yra paskelbta pranešimų apie bronhektazių atvejus Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo Mikofenolato mofetilo pakeitimas kitu imunosupresantu. Bronchiektazių rizika gali būti susijusi su hipogamaglobulinemija arba tiesioginiu poveikiu plaučiams. Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems išsivysto nuolatiniai plaučių simptomai, tokie kaip kosulys ir dusulys, rekomenduojama iširti.

## Kraujas ir imuninė sistema

Pacientus, kurie vartoja Myclausen, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu Myclausen, kitais kartu vartojamais vaistais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį Myclausen vartojimo mėnesį visų kraujo ląstelių skaičių reikia tirti kiekvieną savaitę, antrąjį ir trečiąjį gydymo mėnesį – du kartus per mėnesį, paskui visus pirmuosius gydymo metus – kartą per mėnesį. Jei atsiranda neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius  $< 1,3 \times 10^3/\text{mkl}$ ), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevartoti Myclausen.

Gydant pacientus mikofenolato mofetilo ir kitų imunosupresantų deriniu buvo gauta pranešimų apie gryną eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Mikofenolato mofetilio sukeliamos GELA mechanizmas nežinomas. Sumažinus Myclausen dozę arba nustojus juo gydyti GELA gali išnykti. Gydymo Myclausen vaistiniu preparatu pakeitimai turi būti pradėti tik esant tinkamai transplantato recipientų priežiūrai, siekiant iki minimumo sumažinti transplantato atmetimo riziką (žr. 4.8 skyrių).

Myclausen vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokiam kitam kaulų čiulpų susilpnėjimui, jie turi nedelsdami apie tai pranešti gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo Myclausen metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, be to, reikėtų vengti skiepijimo gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių). Gali būti naudinga skiepytis nuo gripo. Vakciną skiriantis gydytojas turėtų remtis skiepijimo nuo gripo valstybinėmis nuorodomis.

## Virškinimo sistema

Su mikofenolato mofetilio vartojimu yra susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, Myclausen reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

Mikofenolato mofetilas yra IMFDH (inozino monofosfatdehidrogenazės) inhibitorius. Dėl to reikia vengti jo skirti pacientams, sergantiems reta paveldima hipoksantino-guanino fosforiboziltransferazės (HGFRT) stoka, pvz., Lesch-Nyhan ir Kelley-Seegmiller sindromais.

## Sąveikos

Sudėtinio gydymo, imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją, pvz., ciklosporiną, keisti kitais, šio poveikio neturinčiais imunosupresantais, pvz., takrolimu, sirolimu, belataceptu, arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes tai sukelti ekspozicijos MFR pokyčius. Kitų klasių vaistiniai preparatai, trikdančys MFR enterohepatinį ciklą, pvz., kolestiminą, antibiotikai, turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti Myclausen kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimu arba atvirkščiai) arba norint užtikrinti tinkamą imunosupresiją didelę imunologinę riziką turintiems pacientams (pvz., atmetimo rizika, gydymas antibiotikais, sąveikaujančių vaistinių preparatų paskyrimas arba nutraukimas) galima taikyti terapinę MFR stebėseną.

Rekomenduojama Myclausen nevartoti kartu su azatioprinu, nes šio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilo vartojimo kartu su sirolimu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (žr. taip pat 4.5 skyrių).

## Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros infekcijos (įskaitant citomegalo viruso audinių invazinę ligą), galimas kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, pavojus gali būti didesnis, lyginant su jaunesniais asmenimis (žr. 4.8 skyrių).

### Teratogeninis poveikis

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas. Po ekspozicijos MFM nėštumo metu yra pastebėta spontaninio persileidimo (dažnis 45 – 49 %) ir apsigimimų (apytikriai apskaičiuotas dažnis 23 – 27 %) atvejų. Dėl to Myclausen skirti nėštumo metu draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai nebūtų tinkamos gydymo alternatyvos. Vaisingo amžiaus pacientės moterys turi žinoti apie pavojus bei laikytis 4.6 skyriuje pateiktų rekomendacijų (pvz., dėl kontracepcijos metodų, nėštumo testų) prieš pradėdamos gydytis, gydymo metu ir baigusios gydymą Myclausen. Gydytojas turi užtikrinti, kad mikofenolato vartojančios moterys supranta apie pavojų naujagimiui, apie veiksmingos kontracepcijos poreikį bei apie būtinybę iškilus nėštumo rizikai nedelsiant pasitarti su gydytoju.

### Kontracepcija (žr. 4.6 skyrių)

Atsižvelgiant į patikimus klinikinius įrodymus, kad nėštumo metu vartojamas mikofenolato mofetilas kelia didelį persileidimo ir apsigimimų pavojų, būtina imtis visų priemonių, kad gydymo metu būtų išvengta nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdamos gydymą Myclausen, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Norint sumažinti kontracepcijos nepakankamumo ir netikėto pastojimo galimybę, geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

Vyrams skirtus patarimus dėl kontracepcijos rasite 4.6 skyriuje.

### Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti pacientėms išvengti mikofenolato poveikio vaisiui ir pateikti papildomą svarbią saugumo informaciją, registruotojas teiks mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams. Mokomoji medžiaga sustiprins įspėjimus apie mikofenolato teratogeninį poveikį, suteiks patarimų dėl prieš gydymą pradėdamosi kontracepcijos ir rekomendacijas, kaip reikia atlikti nėštumo testus. Vaisingoms moterims ir, prireikus, pacientams vyrams visą pacientui skirtą informaciją apie teratogeninio poveikio riziką ir nėštumo prevencijos priemones turi pateikti gydytojas.

### Papildomos atsargumo priemonės

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Acikloviras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su acikloviru, acikloviro koncentracijos kraujo plazmoje būna didesnės, negu vartojant vien acikloviro. MFRG (MFR fenolio gliukuronido) farmakokinetikos pokyčiai būna menki (MFRG padaugėja 8 %) ir, manoma, nėra kliniškai reikšmingi. Kadangi sergant inkstų funkcijos nepakankamumu MFRG, kaip ir acikloviro, koncentracija plazmoje padidėja, gali būti, kad mikofenolato mofetilis ir acikloviras arba jo prekursorius, pvz., valacicloviras, konkuruoja vykstant sekrecijai inkstų kanalėliuose, ir dėl to abiejų medžiagų koncentracijos gali toliau didėti.

### Antacidiniai vaistiniai preparatai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI)

Sumažėjusi ekspozicija mikofenolio rūgštimi (MFR) yra stebėta kartu su mikofenolato mofetilo vartojant antacidinius vaistinius preparatus, tokius kaip magnio ar aliuminio hidroksidai, ar PSI, įskaitant lanzoprazolą ir pantoprazolą. Lyginant transplantato atmetimo ar persodinto organo praradimo dažnius tarp mikofenolato mofetilio gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir mikofenolato mofetilo gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes

ekspozicijos sumažėjimas mikofenolato mofetilo vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei mikofenolato mofetilio vartojus kartu su PSI.

#### Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (t.y., kolestiraminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

Vaistinius preparatus, kurie turi įtakos enterohepatinei recirkuliacijai, kartu vartoti reikia atsargiai, kadangi jie gali mažinti Myclausen veiksmingumą.

#### Kolestiraminas

Sveikiems asmenims, kurie 4 dienas vartojo po 4 g kolestiramino tris kartus per parą, išgėrus vienkartinę 1,5 g mikofenolato mofetilio dozę, MFR AUC sumažėjo 40 % (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistus kartu vartoti reikia atsargiai, nes gali sumažėti Myclausen veiksmingumas.

#### Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikė. Priešingai, jeigu kartu vartoto CsA nebeskiriama, galima laukti, kad MFR AUC padidės apie 30 %. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų mikofenolato mofetilu ir CsA, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis mikofenolato mofetilo dozėmis gydytais pacientais organizme ekspozicija MFR sumažėja 30 – 50 % (taip pat žr. 4.4 skyrių). Priešingai, ekspozicijos MFR pokyčių reikėtų tikėtis keičiant gydymą CsA vienu iš MFR enterohepatinio ciklo netrikdančių imunosupresantų.

Beta-gliukuronidazę gaminančias bakterijas žarnyne naikinantys antibiotikai (pvz., aminoglikozidų, cefalosporinų, fluorochinolonų ir penicilinų klasių), gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokiuos antibiotikus yra pateikta žemiau.

#### Ciprofloksacinas ir amoksicilinas+klavulano rūgštis

Pastebėta, kad persodinto inksto recipientams pradėjus vartoti geriamojo ciprofloksacino arba amoksicilino+klavulano rūgšties, artimiausiomis dienomis MFR koncentracija, kuri būna prieš kitą vaisto dozę, sumažėja apie 50 %. Toliau vartojant antibiotikų, šis poveikis turi tendenciją silpnėti ir, nustojus jų vartoti, per keletą dienų išnyksta. Koncentracijos prieš kitą dozę pokytis nebūtinai tiksliai reiškia bendros MFR ekspozicijos pokyčius. Dėl to, jei nėra transplantato funkcijos sutrikimo klinikinių požymių, Myclausen dozės keisti paprastai nebūtina. Tačiau pacientai turi būti atidžiai kliniškai stebimi gydymo šių antibiotikų derinio metu ir trumpai - pabaigus jais gydyti.

#### Norfloksacinas ir metronidazolas

Kai sveiki savanoriai vartojo mikofenolato mofetilio kartu vien su norfloksacinu arba vien su metronidazolu, reikšmingos sąveikos nepastebėta. Tačiau, kai mikofenolato mofetilio vartota kartu su norfloksacinu ir metronidazolu, po vienkartinės mikofenolato mofetilio dozės organizmo ekspozicija MFR sumažėjo maždaug 30 %.

#### Trimetoprimas / sulfametoksazolas

Jokio poveikio MFR biologiniam prieinamumui nepastebėta.

#### Gliukuronidaciją veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronidaciją veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su Myclausen rekomenduojama skirti atsargiai.

#### Izavukonazolas

Kartu vartojant isavukonazolo MFR ekspozicija ( $AUC_{0-\infty}$ ) padidėjo 35 %.

#### Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir mikofenolato mofetilo, MFR koncentracija sumažėja apie 30 %. Telmisartanas keičia MFR šalinimą padidindamas PPAR gama (peroksisomų proliferatorių aktyvuotų gama receptorių) raišką, kuri savo ruožtu sustiprina sustiprina uridino difosfato gliukuroniltransferazės izoformos 1A9 (UGT1A9) raišką ir veiklumą. Lyginant transplantato

atmetimo, transplantato praradimo dažnius ar nepageidaujamų reiškinių pobūdžius tarp mikofenolato mofetilu ir kartu telmisartanu gydytų arba negydytų pacientų, klinikinių pasekmių DDI farmakokinetikai nestebėta.

#### Gancikloviras

Remiantis vienkartinės dozės tyrimo duomenimis, kai buvo vartojamos rekomenduojamos geriamojo mikofenolato bei į veną leidžiamo gancikloviro dozės, ir žinant sutrikusios inkstų funkcijos poveikį mikofenolato mofetilui (žr. 4.2 skyrių) ir gancikloviro farmakokinetikai, tikėtina, kad kartu vartojant šių vaistų (kurie konkuruoja dėl inkstų kanalėlių sekrecijos mechanizmų) padidės MFRG ir gancikloviro koncentracijos. Jokių esminių MFR farmakokinetikos pokyčių neturėtų būti, ir Myclausen dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant mikofenolato mofetilio ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų, ir pacientai turi būti nuolat atidžiai stebimi.

#### Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas mikofenolato mofetilas geriamųjų kontraceptikų farmakodinamikos ir farmakokinetikos kliniškai reikšmingai nepaveikė (žr. taip pat 5.2 skyrių).

#### Rifampicinas

Ciklosporino nevartojantiems pacientams skiriant kartu mikofenolato mofetilio ir rifampicino, ekspozicija MFR (pagal  $AUC_{0-12\text{ h}}$ ) sumažėjo 18–70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti Myclausen dozes.

#### Sevelameras

Mikofenolato mofetilio vartojant kartu su sevelameru, pastebėta, kad MFR  $C_{\max}$  ir  $AUC_{0-12}$  atitinkamai sumažėjo 30 % ir 25 %, bet klinikinių pasekmių (t. y. transplantato atmetimo) nebuvo. Tačiau, siekiant sumažinti sevelamero poveikį MFR rezorbcijai, rekomenduojama Myclausen vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trimis valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatus sujungiančių medžiagų poveikį mikofenolato mofetilui preparatui duomenų nėra.

#### Takrolimuzas

Pacientams, kurie po kepenų persodinimo pradėjo vartoti mikofenolato mofetilio ir takrolimuzo, kartu vartojamas takrolimuzas mikofenolato mofetilio aktyvaus metabolito MFR AUC ir  $C_{\max}$  reikšmingai nepaveikė. Priešingai, takrolimuzo vartojantiems pacientams pavartojus kartotines mikofenolato mofetilio dozes (po 1,5 g du kartus per parą), takrolimuzo AUC padidėjo maždaug 20 %. Tačiau pacientams, kuriems persodintas inkstas, mikofenolato mofetilas takrolimuzo koncentracijos pastebimai nepakeitė (žr. taip pat 4.4 skyrių).

#### Gyvosios vakcinos

Pacientų, kurių sutrikęs imuninis atsakas, gyvomis vakcinomis skiepyti negalima. Antikūnų gamybos reakcija į kitas vakcinas gali būti susilpnėjusi (žr. taip pat 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Saveika tirta tik suaugusiesiems.

#### Galima sąveika

Beždžionėms kartu duodant probenecido ir mikofenolato mofetilio, MFRG AUC plazmoje padidėja 3 kartus. Vadinasi, kitos medžiagos, kurios sekretuojamos per inkstų kanalėlius, gali konkuruoti su MFRG ir tokiu būdu padidinti MFRG arba kitų per kanalėlius sekretuojamų medžiagų koncentracijas plazmoje.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Gydymo mikofenolatu metu būtina išvengti nėštumo. Dėl to vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradedant gydymą

Myclausen, gydymo metu ir dar šešias savaites baigus gydyti, nebent pasirinktas kontracepcijos metodas yra susilaikymas nuo lytinių santykių. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją.

### Nėštumas

Nėštumo metu Myclausen skirti draudžiama, nebent persodinto organo atmetimo profilaktikai kito tinkamo gydymo nėra, o norint išvengti skyrimo nėštumo metu, gydymo negalima pradėti negavus neigiamo nėštumo testo.

Vaisingo amžiaus pacientės moterys prieš paskiriant gydymą privalo būti supažindintos su padidėjusia persileidimo ir apsigimimų rizika bei pakonsultuotos dėl nėštumo prevencijos ir planavimo.

Norint išvengti nepageidaujamos vaisiaus ekspozicijos mikofenolatu, prieš pradedant gydymą Myclausen vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turiančiai pacientei, jeigu prieš pradedant gydymą du tyrimai negali būti atliekami tarp jų padarant 8-10 dienų pertrauką (atsižvelgiant į transplantuojamo organo prieinamumą), nėštumo testas privalo būti atliktas prieš pat gydymo pradžią, o kitas atliktas po 8 -10 dienų. Nėštumo testus reikia kartoti kai tai yra kliniškai būtina (pvz., pranešus apie bet koki kontracepcijos pertrūkį). Visų nėštumo testų rezultatus reikia aptarti su paciente. Pacientėms reikia nurodyti, kad pastojimo atveju nedelsdamos kreiptųsi į savo gydytoją.

Mikofenolatas žmogui yra stiprus teratogenas, kuris pavartotas nėštumo metu didina spontaninio persileidimo ir apsigimimų pavojų:

- nuo 45 iki 49 % mikofenolato mofetilio vartojusių nėščių moterų yra pastebėta savaiminių persileidimų, lyginant su pastebėtu dažniu nuo 12 iki 33 % persodintų solidinių organų turinčioms pacientėms, gydytoms kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais;
- remiantis literatūros duomenimis, apsigimimų pasitaiko nuo 23 iki 27 % visų gyvų gimusiųjų nėštumo metu mikofenolato mofetiliu paveiktų vaikų (palyginimui, apytikriai apskaičiuota apsigimimų rizika bendrojoje populiacijoje yra nuo 2 % iki 3 % gyvų gimusiųjų ir nuo 4 iki 5 % persodintą solidinį organą turinčių pacienčių, gydomų kitais nei mikofenolato mofetilis imunosupresantais, populiacijoje).

Poregistracinės stebėsenos metu Myclausen derinyje kartu su kitais imunosupresantais nėštumo metu gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų, įskaitant pranešimus apie daugybinius apsigimimus. Dažniausiai buvo pastebėti šie apsigimimai:

- ausies anomalijos (pvz., išorinės ausies nenormalus susiformavimas arba nebuvimas), išorinės klausomosios landos atrezija (vidurinės ausies);
- veido apsigimimai, tokie kaip kiškio lūpa, gomurio nesuaugimas, mažas apatinis žandikaulis ir hipertelorizmas (didelis atstumas tarp akiduobių);
- akies apsigimimai (pvz., koloboma);
- įgimtos širdies ydos, tokios kaip prieširdžių ir skilvelių pertvaros defektai;
- pirštų apsigimimai (pvz., polidaktilija, sindaktilija);
- trachėjos ir stemplės apsigimimai (pvz., stemplės atrezija);
- nervų sistemos apsigimimai, tokie kaip *spina bifida*;
- inkstų anomalijos.

Be to, yra gauta pavienių pranešimų apie šiuos apsigimimus:

- mikroftalmija;
- įgimta gyslainės rezginio cista;
- skaidriosios pertvaros (*septum pellucidum*) agenezė;
- uoslės nervo agenezė.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad preparatas turi toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgšties patenka į motinos pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, Myclausen krūtimi maitinančioms motinoms skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

### Vyrai

Nedaug turimų klinikinių duomenų rodo, kad tėvų ekspozicija mikofenolato mofetilu apsigimimų ar persileidimo rizikos nepadidina.

MFR yra stiprus teratogenas. Ar MFR patenka į spermą, nėra žinoma. Duomenimis apie gyvūnus paremti skaičiavimai rodo, kad maksimalus MFR kiekis, kuris galėtų būti perduotas moteriai, yra toks mažas, kad jokio poveikio nedarytų. Atliekant tyrimus su gyvūnais įrodyta, kad mikofenolatas yra genotoksiškas, kai koncentracija vos viršija žmogaus terapinę ekspoziciją, todėl genotoksinio poveikio spermatozoidams visiškai atmesti negalima.

Taigi, rekomenduojamos šios kontracepcijos priemonės: lytiškai aktyviems pacientams vyrams ar jų partnerėms moterims rekomenduojama naudotis patikima kontracepcija paciento vyro gydymo metu ir dar mažiausiai 90 dienų po gydymo mikofenolato mofetilu nutraukimo. Apie galimą pavojų tėvystei vaisingo amžiaus pacientai vyrai turi žinoti ir aptarti tai su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu.

### Vaisingumas

Mikofenolato mofetilis, duodamas *per os* iki 20 mg/kg per parą, žiurkių patinų vaisingumo neveikė. Gyvūnų organizme susidaranti sisteminė ekspozicija preparatui, duodant šią dozę, yra 2 – 3 kartus didesnė negu klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 2 g per parą gydomąją dozę pacientams po inksto persodinimo, ir 1,3 – 2 kartus didesnė nei vartojant pacientams rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę po širdies persodinimo. Tiriant preparato poveikį žiurkių patelių vaisingumui ir reprodukcijai nustatyta, kad *per os* duodamos 4,5 mg/kg per parą dozės sukėlė apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) pirmosios kartos vadoje, bet pačių patelių toksiškai neveikė. Duodant šią dozę, sisteminė ekspozicija preparatui buvo maždaug 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo. Jokio poveikio šių ar kitos kartos patelių vaisingumui, taip pat reprodukcijos rodikliams nenustatyta.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Mikofenolato mofetilas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Mikofenolato mofetilas gali sukelti mieguistumą, sumišimą, galvos svaigimą, drebulį ar hipotenziją, todėl pacientams patariama atsargiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### *Saugumo duomenų santrauka*

Penkių klinikinių tyrimų metu apytikriai 1 557 pacientams buvo taikyta ūminio persodinto organo Dažniausios ir (arba) sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą, susijusios su mikofenolato mofetilio, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 39,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

Klinikinių tyrimų metu ir po vaisto registracijos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienai nepageidaujamai reakcijai priskirta dažnio kategorija yra pagrįsta tokia klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nedažnas ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ); retas ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\,000$ ). Atsižvelgiant į didelius tam tikrų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumus, pastebėtus vartojant

pagal skirtingas transplantacijos indikacijas, nepageidaujamų reakcijų dažnis atskirai pateikiamas pacientams, turintiems persodintą inkstą, kepenis ar širdį.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

| <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>                                             |                            |                            |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MedDRA</b>                                                                       | <b>Persodintas inkstas</b> | <b>Persodintos kepenys</b> | <b>Persodinta širdis</b> |
| <b>Organų sistemų klasės</b>                                                        |                            |                            |                          |
|                                                                                     | Dažnis                     | Dažnis                     | Dažnis                   |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                                   |                            |                            |                          |
| Bakterinės infekcijos                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Grybelinės infekcijos                                                               | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Pirmuonių sukeltos ligos                                                            | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Virusinės infekcijos                                                                | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b> |                            |                            |                          |
| Gerybinis odos navikas                                                              | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Linfoma                                                                             | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Limfoproliferacinis sutrikimas                                                      | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Navikas                                                                             | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Odos vėžys                                                                          | Dažni                      | Nedažni                    | Dažni                    |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>                                       |                            |                            |                          |
| Anemija                                                                             | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Grynoji eritrocitų aplazija                                                         | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Kaulų čiulpų susilpnėjimas                                                          | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Ekchimozė                                                                           | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Leukocitozė                                                                         | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Leukopenija                                                                         | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Pancitopenija                                                                       | Dažni                      | Dažni                      | Nedažni                  |
| Pseudolinfoma                                                                       | Nedažni                    | Nedažni                    | Dažni                    |
| Trombocitopenija                                                                    | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                                            |                            |                            |                          |
| Acidozė                                                                             | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Hipercholesterolemija                                                               | Labai dažni                | Dažni                      | Labai dažni              |
| Hiperglikemija                                                                      | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hiperkalemija                                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hiperlipidemija                                                                     | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Hipokalcemija                                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Dažni                    |
| Hipokalemija                                                                        | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hipomagnezemija                                                                     | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hipofosfatemija                                                                     | Labai dažni                | Labai dažni                | Dažni                    |
| Hiperurikemija                                                                      | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Podagra                                                                             | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Kūno masės sumažėjimas                                                              | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                                                         |                            |                            |                          |
| Sumišimo būklė                                                                      | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Depresija                                                                           | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Nemiga                                                                              | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Suįaudinimas                                                                        | Nedažni                    | Dažni                      | Labai dažni              |
| Nerimas                                                                             | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Sutrikęs mąstymas                                                                   | Nedažni                    | Dažni                      | Dažni                    |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                                    |                            |                            |                          |
| Svaigulys                                                                           | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Galvos skausmas                                                                     | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hipertonija                                                                         | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |

| <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>                               |                            |                            |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MedDRA</b>                                                         | <b>Persodintas inkstas</b> | <b>Persodintos kepenys</b> | <b>Persodinta širdis</b> |
| <b>Organų sistemų klasės</b>                                          |                            |                            |                          |
|                                                                       | Dažnis                     | Dažnis                     | Dažnis                   |
| Parestezija                                                           | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Mieguistumas                                                          | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Tremoras                                                              | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Traukuliai                                                            | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Skonio jutimo sutrikimas                                              | Nedažni                    | Nedažni                    | Dažni                    |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                             |                            |                            |                          |
| Tachikardija                                                          | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                        |                            |                            |                          |
| Padidėjęs kraujospūdis                                                | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Sumažėjęs kraujospūdis                                                | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Limfocelė                                                             | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Venų trombozė                                                         | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Kraujagyslių išsiplėtimas                                             | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                            |                            |                          |
| Bronhektazė                                                           | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |
| Kosulys                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Dusulys                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Intersticinė plaučių liga                                             | Nedažni                    | Labai reti                 | Labai reti               |
| Pleuros efuzija                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Plaučių fibrozė                                                       | Labai reti                 | Nedažni                    | Nedažni                  |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |                            |                            |                          |
| Pilvo tempimas                                                        | Dažni                      | Labai dažni                | Dažni                    |
| Pilvo skausmas                                                        | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Kolitas                                                               | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Vidurių užkietėjimas                                                  | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Sumažėjęs apetitas                                                    | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Viduriavimas                                                          | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Nevirškinimas                                                         | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Stemplės uždegimas                                                    | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Raugulys                                                              | Nedažni                    | Nedažni                    | Dažni                    |
| Vidurių pūtimas                                                       | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Skrandžio uždegimas                                                   | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Kraujavimas iš virškinimo trakto                                      | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Virškinimo trakto opa                                                 | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Dantenu hiperplazija                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Žarnyno nepraeinamumas                                                | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Burnos išopėjimas                                                     | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Pykinimas                                                             | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Pankreatitas                                                          | Nedažni                    | Dažni                      | Nedažni                  |
| Stomatitas                                                            | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Vėmimas                                                               | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>                                   |                            |                            |                          |
| Padidėjęs jautrumas                                                   | Nedažni                    | Dažni                      | Dažni                    |
| Hipogamaglobulinemija                                                 | Nedažni                    | Labai reti                 | Labai reti               |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    |                            |                            |                          |
| Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje                      | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje                   | Dažni                      | Nedažni                    | Labai dažni              |
| Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas                                   | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |

| <b>Nepageidaujama reakcija į vaistą</b>                                              |                            |                            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>MedDRA</b>                                                                        | <b>Persodintas inkstas</b> | <b>Persodintos kepenys</b> | <b>Persodinta širdis</b> |
| <b>Organų sistemų klasės</b>                                                         |                            |                            |                          |
|                                                                                      | Dažnis                     | Dažnis                     | Dažnis                   |
| Hepatitis                                                                            | Dažni                      | Labai dažni                | Nedažni                  |
| Hiperbilirubinemija                                                                  | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Gelta                                                                                | Nedažni                    | Dažni                      | Dažni                    |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                                           |                            |                            |                          |
| Paprastieji spuogai                                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Nuplikimas                                                                           | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Išbėrimas                                                                            | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Odos išaugos                                                                         | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>                             |                            |                            |                          |
| Sąnarių skausmas                                                                     | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| Raumenų silpnumas                                                                    | Dažni                      | Dažni                      | Labai dažni              |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                                             |                            |                            |                          |
| Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje                                                 | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje                                                    | Nedažni                    | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Hematurija                                                                           | Labai dažni                | Dažni                      | Dažni                    |
| Inkstų veiklos nepakankamumas                                                        | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>                           |                            |                            |                          |
| Astenija                                                                             | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Šaltkrėtis                                                                           | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Edema                                                                                | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Išvarža                                                                              | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Bendras negalavimas                                                                  | Dažni                      | Dažni                      | Dažni                    |
| Skausmas                                                                             | Dažni                      | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Karščiavimas                                                                         | Labai dažni                | Labai dažni                | Labai dažni              |
| Su <i>de novo</i> purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas | Nedažni                    | Nedažni                    | Nedažni                  |

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*

##### *Piktybiniai navikai*

Pacientams, kurie gydomi imunosupresantais, taip pat vaistinių preparatų deriniais, įskaitant mikofenolato mofetilą, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais navikais, ypač odos (žr. 4.4 skyrių). Trejų metų duomenys apie vaisto saugumą pacientams, kuriems persodintas inkstas arba širdis, kokių nors nelauktų piktybinių navikų dažnio pokyčių, palyginti su vienerių metų duomenimis, neatskleidė. Pacientai, kuriems persodintos kepenys, buvo stebimi ne mažiau kaip vienerius, bet trumpiau kaip trejus metus.

##### *Infekcijos*

Visiems imuninę sistemą slopinančiais vaistais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų pavojus (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), tarp jų ir sukeltų oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos. Kuo daugiau imunosupresantų vartojama, tuo šis pavojus didesnis (žr. 4.4 skyrių). Sunkiausios infekcinės ligos buvo sepsis, peritonitas, meningitas, endokarditas, tuberkuliozė ir atipinė mikobakterinė infekcija. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir mažiausiai vienerius metus po transplantacijos stebint pacientus, vartojančius mikofenolato mofetilio (po 2 g arba 3 g per parą) kartu su kitais imunosupresantais po inksto, širdies ir kepenų persodinimo, dažniausios oportunistinės infekcijos buvo odos ir gleivinių *Candida* infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų. Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilą, gydytiems pacientams pastebėta su BK virusu susijusios nefropatijos, taip pat su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų.

#### *Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*

Citopenijos, įskaitant leukopeniją, anemiją, trombocitopeniją ir pancitopeniją, yra žinoma su mikofenolato mofetiliu susijusi rizika, galinti sukelti ar pasunkinti infekcines ligas arba kraujavimus (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina mikofenolato mofetilą vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetilu, pastebėta aplastinės anemijos ir kaulų čiulpų susilpnėjimo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Gydant pacientus mikofenolato mofetilu, gauta pranešimų apie gryniosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetilu, buvo pastebėti pavieniai nenormalios neutrofilų morfologijos, įskaitant įgytos Pelger-Huet anomalijos, atvejai. Šie pokyčiai nėra susiję su susilpnėjusia neutrofilų funkcija. Hematologiniuose tyrimuose šie pokyčiai leidžia manyti, kad tai neutrofilų brandos „nuokrypis į kairę“, kurie gali būti klaidingai interpretuojami kaip infekcijos simptomas mikofenolato mofetilio gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinoma su mikofenolato mofetilu susijusi rizika. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasitaikė burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opų, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos ir hemoraginio gastrito ir kolito formų atvejų. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su mikofenolato mofetilu susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė atskirus žarnyno gaurelių atrofijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### *Padidėjęs jautrumas*

Yra pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų angioneurozinė edema ir anafilaksinė reakcija.

#### *Nėštumas, pogimdyminis laikotarpis ir perinatalinės būklės*

Mikofenolato mofetilio vartojusioms pacientėms yra pastebėta savaiminių persileidimų atvejų, daugiausia pirmojo trimestro metu (žr. 4.6 skyrių).

#### *Igimti sutrikimai*

Poregistracinės stebėsenos metu mikofenolato mofetilu derinamu kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

#### *Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*

Gydant pacientus mikofenolato mofetilo ir kitų imunosupresantų deriniu, gauta pavienių pranešimų apie intersticinės plaučių ligos ir plaučių fibrozės atvejus, dėl ko kai kurie pacientai mirė. Taip pat yra gauta pranešimų apie bronhektazių atvejus vaikams ir suaugusiesiems.

#### *Imuninės sistemos sutrikimai*

Mikofenolato mofetilo kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

#### *Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pastebėta edema, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pastebėta kaulų ir raumenų skausmo atvejų, tokių kaip mialgija, sprando ir nugaros skausmai.

Poregistraciniu laikotarpiu buvo aprašytas su *de novo* purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas, kaip paradoksali prouždegiminė reakcija, kuri susijusi su mikofenolato mofetilu bei mikofenolio rūgštimi ir kuriai būdingas karščiavimas, sąnarių skausmas, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenys. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą būklė greitai pagerėjo.

## Specialios populiacijos

### Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo duomenimis, kai jame dalyvavusiems 2-18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą, nepageidaujamų reakcijų tipas ir dažnis paprastai buvo panašus kaip suaugusių pacientų, vartojančių mikofenolato mofetilio po 1 g du kartus per parą. Tačiau, palyginti su poveikiu suaugusiems pacientams, vaikams, ypač jaunesniems nei 6 metų amžiaus, dažniau pasitaikė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) bendrai gali būti padidėjęs imunosupresantų sukeliama nepageidaujamų reakcijų pavojus. Senyviems pacientams, vartojantiems mikofenolato mofetilio kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, palyginti su jaunesniais pacientais, gali būti didesnis kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos pavojus.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Gauta pranešimų apie mikofenolato mofetilio perdozavimą per klinikinius tyrimus ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinių neatsirado. Tais perdozavimo atvejais, kai nepageidaujami reiškiniai pastebėti, jie atitinka žinomą vaistinio preparato saugumo profilį.

Tikėtina, kad perdozavus mikofenolato mofetilio gali būti labai slopinama imuninė sistema ir padidės imlumas infekcijoms, taip pat bus slopinama kaulų čiulpų funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, Myclausen reikia laikinai nebeskirti arba sumažinti jo dozę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad kliniškai reikšmingo MFR ar MFRG kiekio hemodializė nepašalins. Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos, pvz., kolestiminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04AA06

#### Veikimo mechanizmas

Mikofenolato mofetilis yra mikofenolio rūgšties (MFR) 2-morfolinetilo esteris. MFR yra selektyvus, nekonkurencinis ir grįžtamas IMFDH inhibitorius, todėl slopina *de novo* guanozino nukleotido sintezę, neįsijungdamas į DNR. Kadangi T ir B limfocitų proliferacija labai priklauso nuo purinų sintezės *de novo*, o kitų tipų ląstelės gali naudotis kitais sintezės keliais, MFR citostatiškai stipriau veikia limfocitus negu kitas ląsteles.

Be to, kad slopina IMFDH ir tai nulemia limfocitų trūkumą, MFR taip pat turi įtakos ląstelių patikros mechanizms, atsakingiems už limfocitų metabolinį programavimą. Naudojant žmogaus CD4 + T ląsteles buvo įrodyta, kad MFR perkelia limfocitų transkripcijos aktyvumą iš proliferacinės būsenos į katabolinius procesus, susijusius su metabolizmu ir išgyvenimu, sukeliant anerginę T ląstelių būseną, kai ląstelės tampa nereaguojančios į joms specifinius antigenus.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Išgertas mikofenolato mofetilis greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas ir, vykstant ikisisteminiam metabolizmui, virsta aktyviu metabolitu – MFR. Kaip matyti iš persodinto inksto atmetimo reakcijos slopinimo, mikofenolato mofetilio imunosupresinis aktyvumas koreliuoja su MFR koncentracija. Vidutinis išgerto mikofenolato mofetilio biologinis prieinamumas, palyginti su į veną leidžiamo mikofenolato mofetilio prieinamumu, pagal MFR AUC, yra 94 %. Jei pacientai, kuriems persodintas inkstas, vartojo mikofenolato mofetilio po 1,5 g du kartus per parą, maistas jo rezorbcijai (pagal MFR AUC) poveikio neturėjo. Tačiau vartojant vaisto kartu su maistu, MFR  $C_{\max}$  sumažėjo 40 %. Išgėrus mikofenolato mofetilio, jis plazmoje paprastai neišmatuojamas.

### Pasiskirstymas

Praėjus maždaug 6–12 valandų po dozės suvartojimo, MFR koncentracija dėl enterohepatinės recirkuliacijos paprastai padidėja antrą kartą. Kartu vartojant kolestiramino (po 4 g tris kartus per parą), MFR AUC sumažėja apie 40 %; tai rodo ryškią vaisto enterohepatinę recirkuliaciją. Kai MFR koncentracijos yra kliniškai tinkamos, 97 % MFR yra susijungusios su plazmos albuminu. Ankstyvuojų potransplantaciniu periodu (< 40 dienų po transplantacijos) po inkstų, širdies ir kepenų persodinimo vidutiniai MFR AUC yra maždaug 30 % mažesni, o  $C_{\max}$  – maždaug 40 % mažesnės negu vėlyvuojų potransplantaciniu periodu (praėjus 3 – 6 mėnesiams po transplantacijos).

### Biotransformacija

Veikiant gliukuroniltransferazei (izoforai UGT1A9), MFR daugiausia metabolizuojama į neveiklų MFR fenolio gliukuronidą (MFRG). In vivo enterohepatinės recirkuliacijos metu MFRG vėl paverčiamas laisva MFR. Be to, susidaro nedaug acilgliukuronido (AcMFRG). AcMFRG yra farmakologiškai veiklus ir manoma, kad jis yra atsakingas už kai kurį mikofenolato mofetilio šalutinį poveikį (viduriavimą, leukopeniją).

### Eliminacija

Nedidelis medžiagos kiekis (< 1 % dozės) išsiskiria su šlapimu MFR pavidalu. Išgėrus radionuklidais pažymėto mikofenolato mofetilio dozę, ji visiškai išsiskiria: 93 % suvartotos dozės pasišalina su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (maždaug 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

Kai yra klinikinės koncentracijos, MFR ir MFRG hemodializės metu nepasišalina. Tačiau, kai MFRG koncentracija plazmoje yra didelė (> 100 mg/ml), maži MFRG kiekiai pašalinami. Trikdamos šio vaistinio preparato enterohepatinę apykaitą, tulžies rūgštis surišančios medžiagos, tokios kaip cholestiraminas, sumažina MFR AUC (žr. 4.9 skyrių).

MPA išsidėstymas priklauso nuo keleto pernešėjų. Išsidėstant MFR dalyvauja organinius anijonus pernešantys polipeptidai (OAPP) ir su naviko atsparumu daugeliui vaistinių preparatų susijęs baltymas 2 (angl. MRP2), o OAPP izoformos, MRP2 ir krūties vėžio atsparumo baltymas (BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję pernešėjai. Naviko atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymas 1 (angl. MDR1) taip pat gali gabenti MFR, tačiau jo indėlis, atrodo, apsiriboja absorbcijos procesu. Inkstuose MFR ir jos metabolitai stipriai sąveikauja su inkstų organinių anijonų pernešėjais.

Enterohepatinė recirkuliacija trukdo tiksliai nustatyti MFR pasiskirstymo parametrus; galima nurodyti tik tariamąsias vertes. Sveikų savanorių ir autoimunine liga sergančių pacientų organizme klirensas buvo, atitinkamai, apytiksliai 10,6 l / val ir 8,27 l / val, o pusinės eliminacijos laikas - 17 valandų. Persodintą organą turinčių pacientų organizme vidutinės klirenso vertės buvo didesnės (svyravo nuo 11,9 iki 34,9 l / val), o vidutinės pusinės eliminacijos vertės buvo mažesnės (svyravo nuo 5 iki 11 val), o tarp pacientų, kuriems buvo persodintas inkstas, kepenys ar širdis, skirtumų buvo mažai. Atskiriems pacientams šie eliminacijos parametrai skiriasi priklausomai nuo gydymo kito tipo imunosupresantais, laiko po transplantacijos, albumino koncentracijos plazmoje ir inkstų funkcijos. Šie veiksniai paaiškina, kodėl sumažėja ekspozicija, kai mikofenolato mofetilio skiriama kartu su ciklosporinu (žr. 4.5 skyrių) ir kodėl laikui bėgant koncentracija plazmoje įprastai didėja, palyginus su ta, kuri stebimas iškart po transplantacijos.

## Ypatingos populiacijos

### Sutrikusi inkstų funkcija

Tiriant vienkartinės dozės poveikį (po 6 asmenis grupėje) vidutinis MFR AUC pacientams, sergantiems sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), buvo 2875 % didesnis negu sveikų asmenų arba ligonių, kurių inkstai mažiau pažeisti. Vidutinis MFRG AUC po vienkartinės dozės buvo 3–6 kartus didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai pažeista, negu tiems, kurių inkstų funkcija pažeista nedaug arba sveikiems žmonėms; tai atitinka žinomą dalyką, kad MFRG eliminacija vyksta per inkstus. Kartotinių mikofenolato mofetilio dozių poveikis pacientams, kurie serga sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, netirtas. Duomenų apie sergančiuosius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems persodinta širdis arba kepenys, nėra.

### Vėluojanti persodinto inksto funkcija

Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija atsigavo pavėluotai, vidutinis MFR AUC (0–12 val.) buvo panašus, kaip ir pacientams, kurių persodinto organo funkcija nebuvo uždelsta. Vidutinis MFRG AUC (0–12 val.) buvo 2–3 kartus didesnis negu pacientų, kurių persodinto inksto funkcija nebuvo uždelsta. Pacientams, kurių persodinto inksto funkcija uždelsta, gali laikinai padidėti laisvos frakcijos ir MFR koncentracija plazmoje. Manoma, kad Myclausen dozę nebūtina tikslinti.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Savanoriams, sergantiems alkoholine ciroze, kepenų parenchimos liga gliukuronidų susidarymo proceso kepenyse santykinai nepaveikė. Kepenų ligos įtaka šiam procesui tikriausiai priklauso nuo konkrečios ligos. Kepenų liga, kai vyrauja tulžies funkcijos pažeidimas, pvz., pirminė biliarinė cirozė, gali veikti kitaip.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai parametrai įvertinti ištyrus 49 vaikus ir paauglius (nuo 2 iki 18 metų amžiaus), kuriems po inkstų persodinimo buvo duodama gerti po  $600 \text{ mg/m}^2$  mikofenolato mofetilo du kartus per parą. Vartojant šią dozę MFR AUC reikšmės buvo panašios į suaugusiųjų MFR AUC reikšmes, kai jie ankstyvuoju ir vėlyvuoju periodu po inkstų persodinimo vartojo 1 g mikofenolato mofetilo du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuoju ir vėlyvuoju potransplantaciniu periodu buvo panašios.

### Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilo farmakokinetika senyvų žmonių ( $\geq 65$  metų), turinčių persodintą organą, organizme ir jaunesnių žmonių, turinčių persodintą organą, organizme yra panaši.

### Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su mikofenolato mofetilu (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistai, į kurių sudėtį įėjo etinilestradiolio (0,02–0,04 mg) ir levonorgestrelio (0,05–0,20 mg), dezogestrelio (0,15 mg) arba gestodeno (0,05–0,10 mg), aštuoniolikai neturinčių persodintų organų moterų (nevartojančių kitų imunosupresantų) 3 iš eilės menstruacinių ciklų laikotarpiu jokio kliniškai reikšmingo mikofenolato mofetilo poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. LH, FSH ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas mikofenolato mofetilis geriamųjų kontraceptinių vaistų farmakokinetikos kliniškai reikšmingai nepaveikė (žr. 4.5 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiriant pagal eksperimentinius modelius, mikofenolato mofetilis neskaitino atsirasti navikų. Didžiausia vartota dozė, tiriant kancerogeninį poveikį gyvūnams, sudarė maždaug 2–3 kartus didesnę ekspoziciją vaistui (pagal AUC ar  $C_{\text{max}}$ ) negu pacientams, po inkstų persodinimo vartojantiems rekomenduojamą 2 g per parą klinikinę dozę, ir 1,3–2 karto didesnę sisteminę ekspoziciją (pagal AUC ar  $C_{\text{max}}$ ), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per dieną klinikinę dozę.

Du genotoksiškumo tyrimai (*in vitro* pelių limfomos tyrimas ir *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių testas) parodė, kad mikofenolato mofetilis gali sukelti chromosomų aberacijų. Šis poveikis gali būti susijęs su vaisto farmakodinaminėmis savybėmis, t. y. nukleotidų sintezės jautrioje ląstelėse slopinimu. Kiti *in vitro* mėginiai genų mutacijoms aptikti genotoksinio aktyvumo neparodė.

Tiriant teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, nustatyta, kad vaisiaus rezorbcijų ir apsigimimų (įskaitant anoftalmiją, agnatiją ir hidrocefaliją) buvo duodant žiurkėms po 6 mg•kg<sup>-1</sup> per parą, ir triušiams – po 90 mg/kg per parą (įskaitant širdies ir kraujagyslių, taip pat inkstų anomalijas, pvz., širdies ir inkstų ektopiją, diafragmos ir bambos išvaržą), bet toksinio poveikio pačioms patelėms nebuvo. Sisteminė ekspozicija vaistui, esant šioms koncentracijoms, yra maždaug tolygi arba mažesnė nei 0,5 klinikinės ekspozicijos, vartojant rekomenduojamą gydomąją 2 g per parą dozę pacientams po inkstų persodinimo, ir maždaug 0,3 tos klinikinės ekspozicijos, kuri susidaro vartojant rekomenduojamą gydomąją 3 g per parą dozę pacientams po širdies persodinimo (žr. 4.6 skyrių).

Tiriant mikofenolato mofetilo toksinį poveikį žiurkėms, pelėms, šunims ir beždžionėms nustatyta, kad vaistas daugiausia veikia kraujodaros ir limfoidinę sistemas. Šis poveikis pasireiškė, kai organų ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė negu klinikinė ekspozicija pacientams po inkstų persodinimo vartojant rekomenduojamą 2 g per parą dozę. Poveikis šunų virškinimo organų sistemai pastebėtas, kai organizmo ekspozicija vaistui buvo tolygi arba mažesnė nei klinikinė ekspozicija, vartojant rekomenduojamą dozę. Poveikis skrandžiui ir žarnynui bei inkstams, atitinkantis dehidraciją, taip pat pastebėtas beždžionėms, duodant joms didžiausią dozę (sisteminė ekspozicija vaistui tolygi arba didesnė negu klinikinė ekspozicija). Mikofenolato mofetilo toksiškumo pobūdis, nustatytas neklinikinių tyrimų metu, atrodo atitinka šalutinį poveikį žmonėms, pastebėtą klinikinių tyrimų metu; šie tyrimai dabar teikia tinkamesnių duomenų apie vaisto saugumą pacientams (žr. 4.8 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Pergelifikuotas kukurūzų krakmolos  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Povidonas (K-30)  
Magnio stearatas

#### Kapsulės korpusas

Želatina  
Titano dioksidas (E 171)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir turinys**

Polivinilo chlorido (PVC) ir aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kuriose yra 10 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje dėžutėje yra arba 100, arba 300 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija  
Tel. 0049 (0)30 744 60 12  
Faksas 0049 (0)30 744 60 41

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/647/003-004

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. spalio 7 d.  
Paskutinio perregistravimo data

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už siuntos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą bei nėštumo stebėsenos klausimyną, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir visus kitus šios programos aspektus.

Ši mokomoji programa yra skirta užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai žinotų apie teratogeninį ir mutageninį poveikį, poreikį atlikti nėštumo testus prieš pradedant gydymą Myclausen, reikalavimus tiek vyrų, tiek moterų kontracepcijai bei ką daryti pastojus gydymo Myclausen metu.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje (VN), kurioje prekiaujama Myclausen, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, kurie, tikėtina, išrašys, išduos (parduos) arba vartos Myclausen, bus pateikti tokie mokomosios medžiagos rinkiniai:

- mokomoji medžiaga gydytojui;
- paciento informacijos rinkinys.

Sveikatos priežiūros specialistui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- gairės sveikatos priežiūros specialistams.

Paciento informacijos rinkinyje turi būti:

- pakuotės lapelis;
- gairės pacientams.

Pasibaigus šiai procedūrai, mokomoji medžiaga turi būti parengta per keturis mėnesius ir joje turi būti toliau išvardinti pagrindiniai elementai.

Sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams turi būti parengtos atskiros gairės. Pacientams skirtose gairėse turi būti atitinkami atskiri tekstai, pritaikyti vyrams ir moterims. Šios gairės turi apimti toliau nurodytas sritis:

- Kiekvienos iš gairių įžanga skaitytoją informuoja, kad gairių tikslas yra papasakoti apie būtinybę vengti ekspozicijos vaisiui bei kaip sumažinti apsigimimų ir persileidimo, susijusių su mikofenolato mofetilio vartojimu, riziką. Ji paaiškina, kad nors šios gairės yra labai svarbios, tačiau jos nepateikia visos informacijos apie mikofenolato mofetilį ir kad papildomai reikia atidžiai perskaityti PCS (skirtą sveikatos priežiūros specialistams) ir kartu su vaistu pateikiamą pakuotės lapelį (skirtą pacientams).
  - Pagrindinė informacija apie mikofenolato mofetilio teratogeninį ir mutageninį poveikį žmonėms. Šiame skyriuje bus pateikta svarbi pagrindinė informacija apie mikofenolato mofetilio teratogeninį ir mutageninį poveikį. Tai bus informacija apie šios rizikos pobūdį ir dydį, atitinkanti PCS pateiktą informaciją. Šiame skyriuje pateikta informacija padės teisingai suprasti riziką ir paaiškina nėštumo prevencijos priemonių logiką. Be to, gairėse bus paminėta, kad pacientui negalima šio vaisto duoti bet kuriam kitam asmeniui.
  - Pacientų konsultavimas. Šiame skyriuje bus pabrėžta nuodugnaus, informatyvaus ir nuolatinio dialogo tarp paciento ir sveikatos priežiūros specialisto svarba aptariant pavojų nėštumui, susijusį su mikofenolato mofetiliu, ir atitinkamas mažinimo strategijas, įskaitant gydymo alternatyvas, jeigu įmanoma. Poreikis planuoti nėštumą bus išryškintas.
  - Poreikis vengti ekspozicijos vaisiui: vaisingo paciento kontracepcijos reikalavimai prieš, per ir baigus gydymą mikofenolato mofetiliu. Bus paaiškinti reikalavimai lytiškai aktyvių vyrų pacientų (įskaitant vyrus, kuriems atlikta vazektomija) ir vaisingų pacienčių kontracepcijai. Bus aiškiai nurodytas kontracepcijos poreikis prieš, per ir baigus gydymą mikofenolato mofetiliu, įskaitant informaciją apie laikotarpį, kurį kontracepcija turi būti tęsiama baigus vartoti vaistą.
- Be to, moterims skirtas tekstas turi paaiškinti reikalavimus nėštumo testui, kurį reikės atlikti prieš pradedant gydymą ir gydymo mikofenolato mofetiliu metu, įskaitant patarimą gauti du neigiamus nėštumo testus prieš pradedant gydymą ir šių testų atlikimo laiku svarbą. Be to, bus paaiškintas poreikis atlikti nėštumo testus vėliau gydymo metu.
- Patarimas, kad gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientai negali būti kraujo donorais. Be to, gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyrai negali būti spermos donorais.
  - Patarimas, ką daryti pastojus arba įtarus pastojimą gydymo metu ar netrukus po gydymo mikofenolato mofetiliu pabaigos. Pacientai bus informuoti, kad jie nenustotų vartoję mikofenolato mofetilio, bet nedelsdami susisiektų su savo gydytoju. Bus paaiškinta, kad kiekvienu konkrečiu atveju gydančio gydytojo ir paciento diskusijos metu bus sudaryta teisinga veiksmų seka, pagrįsta individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Be to, baigus šią procedūrą per keturis mėnesius su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis turi būti suderintas ir įgyvendintas nėštumo stebėsenos klausimynas, apimantis išsamią informaciją apie ekspoziciją nėštumo metu, įskaitant laiką ir dozę, gydymo trukmę prieš nėštumą ir nėštumo metu, kartu vartotus vaistus, žinomą teratogeninę riziką ir išsamią informaciją apie apsigimimus.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Mikofenolato mofetilas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

50 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su Myclausen plėvele dengtomis tabletėmis reikia elgtis atsargiai.  
Tablečių negalima perlaužti ar smulkinti.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/647/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Myclausen 500 mg

**17. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris} [preparato kodas]

SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]

NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Mikofenolato mofetilas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

150 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su Myclausen plėvele dengtomis tabletėmis reikia elgtis atsargiai.  
Tablečių negalima perlaužti ar smulkinti.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/647/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Myclausen 500 mg

**17. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris} [preparato kodas]

SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]

NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**FOLIJA PADENGTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės  
Mikofenolato mofetilas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Passauer Pharma GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myclausen 250 mg kietosios kapsulės  
Mikofenolato mofetilas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 kietųjų kapsulių  
300 kietųjų kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

Su Myclausen kapsulėmis reikia elgtis atsargiai.  
Kapsulių negalima atidaryti ar smulkinti, įkvėpti kapsulėse esančių miltelių ar leisti jiems kontaktuoti su oda.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO**

**PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/647/003 (100 kietų kapsulių)  
EU/1/10/647/004 (300 kietų kapsulių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Myclausen 250 mg

**17. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris} [preparato kodas]  
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]  
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**FOLIJA PADENGTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myclausen 250 mg kietosios kapsulės  
Mikofenolato mofetilas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Passauer Pharma GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės** Mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Myclausen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Myclausen
3. Kaip vartoti Myclausen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Myclausen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Myclausen ir kam jis vartojamas**

Myclausen sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

Myclausen vartojamas apsaugoti, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto, širdies ar kepenų.

Myclausen turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Myclausen**

##### **ĮSPĖJIMAS**

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### **Myclausen vartoti negalima**

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);
- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama

vartoti Myclausen, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami gydymą Myclausen nedelsdami pasakykite savo gydytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veiklos sutrikimu, pavyzdžiui, turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu Jūs planuojate pastoti arba pastojote, kai Jūs arba Jūsų partneris vartoja Myclausen.
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą Myclausen pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Saulės šviesos poveikis**

Myclausen silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio atsiradimo pavojus. Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### **Kiti vaistai ir Myclausen**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tarp jų ir augalinius preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes Myclausen gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti Myclausen veikimą.

Prieš pradėdami vartoti Myclausen būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestiramino (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC), profilaktikai ir gydymui),
- antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinos**

Jeigu vartojant Myclausen Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### **Myclausen vartojimas su maistu ir gėrimais**

Myclausen vartojimas su maistu ir gėrimais jokio poveikio gydymui Myclausen neturi.

### **Kontracepcija moterims, vartojančioms Myclausen**

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti Myclausen;
- visą gydymosi Myclausen laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi Myclausen.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. **Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nebefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (Turner) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

### **Kontracepcija vyrams, vartojantiems Myclausen**

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partneriui moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą Myclausen.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir kitus vaistus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dingo arba galvojate, kad dingo mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto Myclausen vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

### **Nėštumas**

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradedant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradedant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

### **Žindymo laikotarpis**

Myclausen nevartokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Myclausen gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **Myclausen sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Myclausen**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 3 paras po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė yra 4 tabletės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 2 tabletes išgerkite ryte ir 2 tabletes – vakare.

#### Vaikams (nuo 2 iki 18 metų amžiaus)

- Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo;
- Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą, kuris matuojamas kvadratiniais metrais ar „m<sup>2</sup>“), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą.

### **Persodinus širdį**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 5 paras po širdies persodinimo;
- Paros dozė yra 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 3 tabletes išgerkite ryte, 3 tabletes – vakare.

#### Vaikams

- Kaip vartoti Myclausen vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

### **Persodinus kepenis**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji Myclausen dozė paskiriama gerti praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus;
- Paros dozė yra 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 3 tabletes išgerkite ryte, 3 tabletes – vakare.

#### Vaikams

- Kaip vartoti Myclausen vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

### **Vaisto vartojimas**

- Nurykite nekramtytas tabletes, užsigėrdami jas stikline vandens.
- Nelaužykite ir netraiškykite jų.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Myclausen dozę?**

Jei išgėrėte daugiau Myclausen nei Jums buvo nurodyta, nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba vykite tiesiai į ligoninę. Be to, taip darykite, jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

#### **Pamiršus pavartoti Myclausen**

Jei nurodytu laiku pamiršote išgerti vaisto, išgerkite jo tuoj pat, kai tik prisiminsite. Paskui vartokite vaistą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Myclausen**

Nenustokite vartoti Myclausen, kol to nenurodys Jūsų gydytojas. Jei gydymąsi Myclausen nutrauksite, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireiškusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

#### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičių ar infekcijos simptomus.

Kai kurie šalutiniai poveikiai vaikams gali pasireikšti dažniau nei suaugusiesiems. Tai viduriavimas, infekcinės ligos, sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.

#### **Kova su infekcijomis**

Myclausen susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami Myclausen Jūs dažniau nei įprastai galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

#### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai Myclausen, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

#### **Bendrasis nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautumas, sutrikęs miegas, skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis, šlapinantis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

**Odos pažeidimai**, tokie kaip:

- spuogai, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, bėrimas, niežėjimas.

**Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

**Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenų pabrinkimas ir burnos gleivinės opos;
- kasos, gaubtinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

**Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- svaigulys, mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- nerimo ar depresijos jausmas, mąstymo arba nuotaikos pokyčiai.

**Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, pagreitinė širdies plakimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

**Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kuris gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėtę) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;;
- skystis plaučiuose arba krūtinės ląstoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.

**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjęs svoris, podagra, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **5. Kaip laikyti Myclausen**

Laikykite šį vaistą vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Myclausen sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilas.

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys:

Mikrokristalinė celiuliozė, povidonas (K-30), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas), titano dioksidas (E 171), makrogolis 3000, talkas

### **Myclausen išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Baltos apvalios plėvele dengtos tabletės.

Myclausen 500 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse po 10 tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra arba 50, arba 150 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

### **Gamintojas**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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,  
Alemanha  
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,  
Þýskaland  
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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM/mm)**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Myclausen 250 mg kietosios kapsulės** Mikofenolato mofetilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Myclausen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Myclausen
3. Kaip vartoti Myclausen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Myclausen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Myclausen ir kam jis vartojamas**

Myclausen sudėtyje yra mikofenolato mofetilio.

- Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „imunosupresantais“.

Myclausen vartojamas apsaugoti, kad Jūsų organizmas neatmestų persodinto organo:

- inksto, širdies ar kepenų.

Myclausen turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais:

- ciklosporinu ir kortikosteroidais

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Myclausen**

##### **ĮSPĖJIMAS**

Mikofenolatas sukelia apsigimimus ir vaisiaus žūtį. Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradėdama gydytis privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir toliau laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos.

Jūsų gydytojas Jums papasakos ir suteiks rašytinės informacijos, ypač apie mikofenolato poveikį negimusiems kūdikiams. Atidžiai perskaitykite šią informaciją ir laikykitės instrukcijų.

Jeigu nevisiškai supratote šias instrukcijas, tai prieš pradėdami vartoti mikofenolato kreipkitės į gydytoją, kad jas paaiškintų dar kartą. Be to, papildomos informacijos rasite šio skyriaus poskyriuose „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ bei „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

##### **Myclausen vartoti negalima**

- jeigu yra alergija mikofenolato mofetilui, mikofenolio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau prieš pirmąjį vaisto išrašymą nepateikėte neigiamo nėštumo testo, nes mikofenolatas sukelia apsigimimus ir persileidimą;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti ar manote, kad gal būt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontracepcinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);
- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdama

vartoti Myclausen, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami gydymą Myclausen, nedelsdami pasakykite savo gydytojui:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip tam tikros virusinės infekcijos, kraujavimas iš virškinimo trakto ar plaučių edema, rizika Jums gali būti didesnė nei jaunesniems pacientams;
- Jeigu atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- Jeigu netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- Jeigu kada nors skundėtės virškinimo trakto veiklos sutrikimu, pavyzdžiui, turite ar turėjote skrandžio opų;
- Jeigu Jūs planuojate pastoti arba pastojote, kai Jūs arba Jūsų partneris vartoja Myclausen.
- Jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą Myclausen pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Saulės šviesos poveikis**

Myclausen silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio atsiradimo pavojus. Ribokite saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių kiekį:

- dėvėdami apsauginius drabužius, dengiančius galvą, sprandą, rankas ir kojas;
- vartodami nuo saulės apsaugančias priemones su labai apsaugos faktoriumi.

### **Vaikams**

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### **Kiti vaistai ir Myclausen**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, tarp jų ir augalinius preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes Myclausen gali keisti kai kurių vaistų veikimą. Be to, kiti vaistai gali keisti Myclausen veikimą.

Prieš pradėdami vartoti Myclausen būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- azatioprino arba kitų imuninę sistemą slopinančių vaistų (jie skiriami po organo persodinimo operacijos),
- kolestiramino (vartojamas mažinti per didelį cholesterolio kiekį),
- rifampicino (antibiotikas, skiriamas infekcijų, tokių kaip tuberkuliozė (TBC), profilaktikai ir gydymui),
- antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
- fosfatus surišančių medžiagų (skiriami pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų veiklos nepakankamumu, fosfatų rezorbcijai sumažinti),
- antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
- telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

### **Vakcinos**

Jeigu vartojant Myclausen Jus reikia skiepyti (gyvosiomis vakcinomis), prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Jūsų gydytojas patars, kokiomis vakcinomis galite skiepytis.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po mikofenolato vartojimo nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po mikofenolato vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermos donoru.

### **Myclausen vartojimas su maistu ir gėrimais**

Myclausen vartojimas su maistu ir gėrimais jokio poveikio gydymui Myclausen neturi.

### **Kontracepcija moterims, vartojančioms Myclausen**

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, Jūs privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- prieš pradėdama vartoti Myclausen;
- visą gydymosi Myclausen laikotarpį;
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi Myclausen.

Apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą, atsižvelgiant į Jūsų konkrečią situaciją, pasitarkite su savo gydytoju. Geriau būtų naudoti dviejų vieną kita papildančių formų kontracepciją, nes tai sumažintų nelaukto nėštumo riziką. **Jeigu galvojate, kad kontracepcija gali būti neveiksminga arba pamiršote išgerti kontraceptinę tabletę, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Jūs negalite pastoti, jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų:

- Jūs esate po menopauzės, t. y., Jums yra bent 50 metų ir paskutinės mėnesinės Jums buvo daugiau nei prieš metus (jeigu Jūsų mėnesinės liovėsi dėl gydymo nuo vėžio, tai Jūs dar turite šansų pastoti);
- Jums operacijos metu buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta abipusė salpingo-ovarektomija);
- Jūsų gimda pašalinta chirurginiu būdu (atlikta histerektomija);
- Jūsų kiaušidės nefunkcionuoja (išsivystė priešlaikinis kiaušidžių nepakankamumas, kurį patvirtino gydytojas ginekologas);
- Jums buvo diagnozuota viena iš šių retų įgimtų būklių, dėl kurių pastoti yra neįmanoma: XY genotipas, Turnerio (Turner) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

### **Kontracepcija vyrams, vartojantiems Myclausen**

Turimi įrodymai nerodo didesnės apsigimimų ar persileidimo rizikos, jeigu tėvas vartoja mikofenolato. Vis dėlto tokios rizikos visiškai atmesti negalima. Atsargumo dėlei, Jums ar Jūsų partnerei moteriai rekomenduojama naudoti patikimą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 dienų baigus gydymą Myclausen.

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasitarkite su savo gydytoju, kuris pasakys apie galimas rizikas ir kitus vaistus.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas papasakos Jums apie nėštumo metu kylančius pavojus ir galimas alternatyvas persodinto organo atmetimo prevencijai, jeigu:

- Jūs planuojate pastoti;
- Jums dingio arba galvojate, kad dingio mėnesinės, mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad pastojote;
- turite lytinių santykių ir nenaudojate veiksmingų kontracepcijos metodų.

Jeigu gydymo mikofenolatu metu pastojate, privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui. Vis dėlto Myclausen vartokite iki apsilankymo pas gydytoją.

### **Nėštumas**

Mikofenolatas labai dažnai sukelia persileidimą (50 %) ir sunkius negimusio kūdikio apsigimimus (23 – 27 %). Pastebėti apsigimimai yra ausų, akių, veido (kiškio lūpa ar vilko gomurys), pirštų, širdies, stemplės (vamzdelio, kuris sujungia ryklę su skrandžiu), inkstų ir nervų sistemos (pvz., *spina bifida* (kai stuburo kaulai netinkamai išsivystę) vystymosi anomalijos. Jūsų kūdikiui gali pasireikšti vienas arba daugiau iš jų.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, tai prieš pradedant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradedant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

•

### **Žindymo laikotarpis**

Myclausen nevartokite, jeigu žindote kūdikį. Tai svarbu, nes nedaug vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Myclausen gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Jeigu jaučiate mieguistumą, nutirpimą ar sumišimą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui bei nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, pakol nepasijausite geriau.

### **Myclausen sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Myclausen**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Dozė priklauso nuo to, koks organas Jums yra persodintas. Įprastos dozės yra išdėstytos žemiau. Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

### **Persodinus inkstą**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 3 paras po inksto persodinimo operacijos;
- Paros dozė yra 8 kapsulės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 4 kapsules išgerkite ryte ir 4 kapsules – vakare.

#### Vaikams (nuo 2 iki 18 metų amžiaus)

- Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo;
- Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko ūgį ir svorį (kūno paviršiaus plotą, kuris matuojamas kvadratiniais metrais ar „m<sup>2</sup>“), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m<sup>2</sup> du kartus per parą.

### **Persodinus širdį**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji vaisto dozė paskiriama per 5 paras po širdies persodinimo;
- Paros dozė yra 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 6 kapsules išgerkite ryte, 6 kapsules – vakare.

#### Vaikams

- Kaip vartoti Myclausen vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

### **Persodinus kepenis**

#### Suaugusiesiems

- Pirmoji Myclausen dozė paskiriama gerti praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus;
- Paros dozė yra 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus;
- 6 kapsules išgerkite iš ryto, 6 kapsules – vakare.

#### Vaikams

- Kaip vartoti Myclausen vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

### **Vaisto vartojimas**

- Nurykite nekramtytas kapsules, užsigerdami jas stikline vandens.
- Nelaužykite ir netraiškykite jų.
- Negerkite sulūžusių arba įskilusių kapsulių.

Saugokitės, kad iš sulūžusių kapsulių išsipylę miltelių nepatektų į akis arba burną.

- Jeigu taip nutiktų, gausiai praplaukite jas švriu vandeniu.

Saugokitės, kad iš sulūžusių kapsulių išsipylę miltelių nepatektų ant odos.

- Jeigu taip nutiktų, nuo odos miltelius kruopščiai nuplaukite vandeniu su muilu.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Myclausen dozę?**

Jei išgėrėte daugiau Myclausen nei Jums buvo nurodyta, nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba vykite tiesiai į ligoninę. Be to, taip darykite, jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Myclausen**

Jei nurodytu laiku pamiršote išgerti vaisto, išgerkite jo tuoj pat, kai tik prisiminsite. Paskui vartokite vaistą įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Myclausen**

Nenustokite vartoti Myclausen, kol to nenurodys Jūsų gydytojas. Jei gydymąsi Myclausen nutrauksite, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite savo gydytojui, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:**

- atsirado bet kokių infekcijos požymių, pvz., karščiavimas ar gerklės skausmas;
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujavimas;
- atsirado šbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkinantis kvėpavimą. Jums gali būti pasireikšusi sunki alerginė reakcija į vaistą (tokia kaip anafilaksija ar angioedema).

### **Įprastas šalutinis poveikis**

Kai kurie iš dažniausių šalutinių poveikių yra viduriavimas, sumažėjęs baltųjų ir (arba) raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, infekcinės ligos ir vėmimas. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, norėdamas nuolat stebėti bet kokius pokyčius:

- kraujo kūnelių skaičių ar infekcijos simptomus.

Kai kurie šalutiniai poveikiai vaikams gali pasireikšti dažniau nei suaugusiesiems. Tai viduriavimas, infekcinės ligos, sumažėjęs baltųjų ir raudonųjų kraujo kūnelių skaičius.

### **Kova su infekcijomis**

Myclausen susilpnina Jūsų organizmo apsauginius gebėjimus. Tai reikalinga, kad būtų stabdomas Jums persodinto organo atmetimas. Tai reiškia, kad vartodami Myclausen Jūs dažniau nei įprastai galite susirgti infekcinėmis ligomis. Tai gali būti smegenų, odos, burnos, skrandžio ir žarnų, plaučių bei šlapimo takų ligos.

### **Limfos ir odos vėžys**

Labai retai Myclausen, kaip ir kitų šio tipo vaistų (imunosupresantų), vartojantiems pacientams atsiranda limfoidinio audinio ir odos vėžys.

### **Bendrasis nepageidaujamas poveikis**

Jums gali pasireikšti bendrieji šalutiniai poveikiai visam organizmui. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija, angioedema), karščiavimas, didžiulio nuovargio jautumas, sutrikęs miegas,

skausmai (pvz., gali skaudėti pilvą, krūtinę, sąnarius arba raumenis, šlapinantis), galvos skausmas, gripo simptomai ir patinimas.

Kitas nepageidaujamas poveikis gali būti:

**Odos pažeidimai**, tokie kaip:

- spuogai, lūpų pūslelinė, juostinė pūslelinė, odos navikai, plaukų slinkimas, bėrimas, niežėjimas.

**Šlapimo organų sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujas šlapime.

**Virškinimo sistemos ir burnos veiklos sutrikimai**, tokie kaip:

- dantenų pabrinkimas ir burnos gleivinės opos;
- kasos, gaubtinės žarnos ar skrandžio uždegimas;
- skrandžio ir plonųjų žarnų pažeidimas, įskaitant kraujavimą;
- kepenų veiklos sutrikimai;
- viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, nevirškinimas, apetito stoka, vidurių pūtimas.

**Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip:

- svaigulys, mieguistumas, tirpimas;
- drebulys, raumenų spazmai, traukuliai;
- nerimo ar depresijos jausmas, mąstymo arba nuotaikos pokyčiai.

**Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip:

- kraujospūdžio pokyčiai, pagreitinę širdies plakimas, kraujagyslių išsiplėtimas.

**Plaučių sutrikimai**, tokie kaip:

- plaučių uždegimas, bronchitas;
- dusulys, kosulys, kuris gali atsirasti dėl bronhektazių (būklės, kai plaučiuose esantys oro takai yra per daug išsiplėję) arba dėl plaučių fibrozės (plaučių surandėjimo). Jeigu Jums atsiranda nuolatinis kosulys ar dusulys, pasitarkite su savo gydytoju;
- skystis plaučiuose arba krūtinės ląstoje;
- prienosinių ančių pažeidimas.

**Kiti sutrikimai**, tokie kaip:

- sumažėjęs svoris, podagra, padidėjusi cukraus koncentracija kraujyje, kraujavimas, mėlynės.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 5. Kaip laikyti Myclausen

Laikykite šį vaistą vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Myclausen sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilas. Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys:

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas (K 30), magnio stearatas

Kapsulės korpusas:

Želatina, titano dioksidas (E 171)

### Myclausen išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos pailgos kapsulės.

Myclausen 250 mg kapsulės tiekiamos PVC ir aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių.

Kiekvienoje dėžutėje yra arba 100, arba 300 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vokietija

### Gamintojas

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +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)3074460-1112

**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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM/mm)**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV PRIEDAS**

#### **MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgęs į turimus literatūros duomenis apie mikofenolio rūgšties išsiskyrimą į motinos pieną, *PRAC* laikosi nuomonės, kad, mikofenolio rūgšties patekimas į motinos pieną yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mikofenolato mofetilio ir mikofenolio rūgšties, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.