

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Kapsulės korpusas yra karamelės spalvos, matinis, su juodu užrašu "250"

Kapsulės dangtelis yra šviesiai mėlynos spalvos, matinis, su juodu užrašu "M".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Myfenax 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

Dozavimas 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/m² 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 m². Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra nuo 1,25 iki 1,5 m², galima skirti mikofenolato mofetilio kapsulių po 750 mg du kartus per parą (1,5 g paros dozė). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas didesnis nei 1,5 m², galima skirti mikofenolato mofetilio kapsulių po 1 g du kartus per parą (paros dozė – 2 g). Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių šalutinių 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.

Dozavimas persodinus širdį

Suaugusiesiems

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

Vaikų populiacija

Apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams po širdies persodinimo duomenų nėra.

Dozavimas persodinus kepenis

Suaugusiesiems

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo mikofenolato lašinama į veną; 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 ir paaugliams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Rekomenduojama dozė – po 1,0 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, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, reikėtų vengti 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

Mikofenolio rūgštis (MFR) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl Myfenax dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti Myfenax 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, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes 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

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

Myfenax skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių).

Norint išvengti skyrimo nėštumo metu, Myfenax skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).

Myfenax skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių).

Myfenax skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Navikai

Pacientams, gydomiems gydymo schemomis imunosupresinių vaistinių preparatų deriniais, įskaitant Myfenax, 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 – tai riboti kūno ekspoziciją saulės ir ultravioletiniams (UV) spinduliams: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilį, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuonių), 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, sukeltas 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 ir 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 mofetilu kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo mikofenolato mofetilu pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume mikofenolato mofetilą 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 mofetilu kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiesiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo mikofenolato mofetilu 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 Myfenax, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu Myfenax, kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį Myfenax 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), gali prireikti kurį laiką arba išvis nebevertoti Myfenax.

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

Myfenax vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokioms kitoms kaulų čiulpų nepakankamumo apraiškoms, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo Myfenax 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 vartojimu susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl Myfenax reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

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

Sąveikos

Taikant sudėtinį gydymą, derinyje esančius imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją (pvz., ciklosporiną), keisti šio poveikio neturinčiais imunosupresantais (pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu), arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes dėl to galėtų pakisti ekspozicija MFR. MFR enterohepatinį ciklą trikdančios vaistiniai preparatai (pvz., kolestiraminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti mikofenolato mofetilio kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu 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 mikofenolato mofetilio neskirti kartu su azatioprinu, nes šio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (taip pat žr. 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 Myfenax 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 mikofenolatu. 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 Myfenax, 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 pradėdamos 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.

Pagalbinė medžiaga

Šio vaistinio preparato kietojoje 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

Kai mikofenolato mofetilio vartojama 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 MFR yra stebėta kartu su mikofenolato mofetiliu 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 mofetiliu gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir mikofenolato mofetiliu gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas mikofenolato mofetilį vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei mikofenolato mofetilį vartojus kartu su PSI.

Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (pvz., kolestiminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

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

Kolestiraminas

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

Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikia. Ir atvirkščiai, jei kombinuoto gydymo metu CsA vartojimas nutraukiamas, MFR AUC gali padidėti apie 30%. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų mikofenolato mofetiliu ir CsA, organizmo ekspozicija MFR būna 30 - 50 % mažesnė, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis mikofenolato mofetilio dozėmis gydytais pacientais (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 tokius 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, Myfenax 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.

Gliukuronizavimą veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronizavimą veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su mikofenolato mofetiliu rekomenduojama skirti atsargiai.

Izavukonazolas

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

Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir mikofenolato mofetilį, 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 mofetiliu ir kartu telmisartanu arba be jo gydytų pacientų, klinikinių pasekmių vaistų sąveikos 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 (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 mikofenolato mofetilio dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant Myfenax ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų ir pacientus nuolat atidžiai stebėti.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas mikofenolatas geriamųjų kontraceptikų vaistų 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_{0-12h}) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti Myfenax dozes.

Sevelameras

Kai mikofenolato mofetilio buvo vartojama 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 absorbcijai, rekomenduojama Myfenax vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trimis valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatų sujungiančių medžiagų poveikį mikofenolato mofetiliui duomenų nėra.

Takrolimuzas

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

Gyvos 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 pradėdant gydymą Myfenax, 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

Myfenax nėštumo metu vartoti negalima, 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 pradėdant gydymą Myfenax vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turinčiai pacientei, jeigu prieš pradėdant 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 kokį 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 mikofenolatą derinant 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.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į moters pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, Myfenax negalima vartoti krūtimi maitinančioms motinoms (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. Vaisingi pacientai turi būti informuoti ir aptarti su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu galimas rizikas tėvystei.

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 mofetilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Mikofenolato mofetilis 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 į vaistą, susijusios su mikofenolato, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki 45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 93,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką 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 (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) 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, kuriems persodintas inkstas, kepenys ar širdis.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
	Dažnis	Dažnis	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos			
Bakterinės infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Grybelinės infekcijos	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Virusinės infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
Gerybinis odos navikas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Limfoma	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Navikas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Odos vėžys	Dažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kaulų čiulpų nepakankamumas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Ekchimozė	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Leukocitozė	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Leukopenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pancitopenija	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Pseudolimfoma	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Acidozė	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hipercholesterolemija	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hiperglikemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hiperkalemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hiperlipidemija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hipokalcemija	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Hipokalemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
Hipomagnezemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipofosfatemija	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Hiperurikemija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Podagra	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Kūno masės mažėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Psichikos sutrikimai			
Sumišimo būklė	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Depresija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Nemiga	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sujaudinimas	Nedažnas	Dažnas	Labai dažnas
Nerimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sutrikęs mąstymas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Svaigulys	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertonija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Parestezija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Mieguistumas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Tremoras	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Traukuliai	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Širdies sutrikimai			
Tachikardija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujagyslių sutrikimai			
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Limfocele	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Venų trombozė	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Bronchektazė	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kosulys	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Dusulys	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Intersticinė plaučių liga	Nedažnas	Labai retas	Labai retas
Pleuros efuzija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Plaučių fibrozė	Labai retas	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pilvo tempimas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kolitas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Nevirškinimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
Stemplės uždegimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Raugulys	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Vidurių pūtimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Skrandžio uždegimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto opa	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Dantenu hiperplazija	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Žarnyno nepraeinamumas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Burnos išopėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pankreatitas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Stomatitas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Vėmimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjęs jautrumas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Hipogamaglobulinemija	Nedažnas	Labai retas	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Nedažnas	Labai dažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hepatitas	Dažnas	Labai dažnas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Gelta	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Paprastieji spuogai	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Nuplikimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Išbėrimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Odos išaugos	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Sąnarių skausmas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Raumenų silpnumas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje	Nedažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujas šlapime	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
Inkstų veiklos nepakankamumas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Astenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Šaltkrėtis	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Edema	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Išvarža	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Bendras negalavimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Skausmas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
Karščiavimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Su de novo purino sintezės inhibitoriais susijęs ūminis uždegiminis sindromas	Nedažni	Nedažni	Nedažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi gydymo schemomis imunosupresinių vaistinių preparatų deriniais, įskaitant mikofenolą, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (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 vaistiniais preparatais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų rizika (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), įskaitant oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos sukeltas ligas. Ši rizika didėja didėjant bendrai imunosupresijos apkrovai (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 mikofenolą (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 mieliagrybių infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų.

Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilį, 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 paskatinti infekcijas ir kraujavimus arba prisidėti prie jų pasireiškimo (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina mikofenolato mofetilio vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetiliu, pastebėta aplazinės anemijos ir kaulų čiulpu nepakankamumo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Gydant pacientus mikofenolato mofetiliu, gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetiliu, 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 mofetilo gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinomi pavojai, susiję su mikofenolato mofetiliu. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai gauta pranešimų apie burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opas, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos, gastrito ir kolito hemoraginių formų atvejus. Vis dėlto, dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su mikofenolato mofetiliu susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė žarnyno gaurelių atrofijos atskirus atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksinę reakciją.

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 Myfenax derinant kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus mikofenolato mofetilio 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 mofetilį kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pranešta apie edemą, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pranešta apie kaulų ir raumenų skausmą, tokį kaip raumenų skausmas, sprando ir nugaros skausmas.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliumi ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavusiems 2–18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m² du kartus per parą, duomenimis, 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 pasireiškė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) dėl imuniteto slopinimo gali būti apskritai padidėjusi nepageidaujamų reakcijų rizika. Senyviems pacientams, vartojantiems Myfenax, kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, gali būti didesnė, palyginti su jaunesniais pacientais, kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos ir audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos rizika.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. 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 klinikinių tyrimų ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinų 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 čiulpu funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, Myfenax 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., kolestiraminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04A A06

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 mechanizmomams, 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, sukeldami 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 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 absorbcijai (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 ryškia 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 kurių 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 pašalinama su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

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

MFR išsidėstymas priklauso nuo keletu 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 (angl. BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję nešikliai. 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 nešikliais.

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 nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m²), buvo 28-75 % 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 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 Myfenax 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 mg/m² 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 mikofenolato po 1 g du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniu periodu buvo panašios.

Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų pacientų (≥ 65 metų), kuriems persodintas organas, organizme ir jaunesnių pacientų, kuriems persodintas organas, organizme yra panaši.

Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su mikofenolatu (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistiniai preparatai, 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 poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. Liuteinizuojančio hormono (LH), folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas mikofenolato mofetilis geriamųjų kontraceptinių vaistinių preparatų 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_{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_{max}), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per parą 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 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 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 limfinę 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 traktui 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 ikiklinikinių tyrimų metu, 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

Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)

Povidonas K-30

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Kapsulės dangtelis

Indigokarminas (E132)

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Kapsulės korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Juodo rašalo sudėtis: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis ir kalio hidroksidas.

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 jos turinys

Skaidrios PVC/PVdC-aliuminio lizdinėse plokštelėse

Pakuotėse yra 100, 300 arba 100 x 1 kapsulių, sudėtinėse pakuotėse yra 300 (3 pakuotės po 100) kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/438/001 (100 kapsulių).
EU/1/07/438/002 (300 kapsulių.)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsulių)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) kapsulių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. vasario 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. lapkričio 19 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

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Blyškiai violetinės spalvos, ovalo formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma “M500”, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Myfenax 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

Dozavimas 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/m² 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 m². Kadangi šios amžiaus grupės pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, kai kurių šalutinių 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.

Dozavimas persodinus širdį

Suaugusiesiems

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

Vaikų populiacija

Apie vaisto vartojimą vaikams ir paaugliams po širdies persodinimo duomenų nėra.

Dozavimas persodinus kepenis

Suaugusiesiems

Pirmąsias 4 dienas po kepenų persodinimo mikofenolato lašinama į veną; 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 ir paaugliams po kepenų persodinimo duomenų nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Rekomenduojama dozė – po 1,0 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, kuriems yra sunkus lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m²), išskyrus periodą tuoj po transplantacijos, reikėtų vengti 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

Mikofenolio rūgštis (MFR) yra aktyvus mikofenolato mofetilio metabolitas. Persodinto inksto atmetimas MFR farmakokinetikos nekeičia, todėl Myfenax dozės mažinti ar nustoti jį vartoti nereikia. Nėra pagrindo keisti Myfenax 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, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinių preparatą

Įrodyta, kad mikofenolato mofetilis (MFM) žiurkes ir triušius veikia teratogeniškai, todėl, norint išvengti tablečių negalima traiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

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

Myfenax skirti negalima vaisingoms moterims, kurios nenaudoja labai veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių).

Norint išvengti skyrimo nėštumo metu, Myfenax skirti negalima vaisingoms moterims, kurios neatliko nėštumo testo (žr. 4.6 skyrių).

Myfenax skirti negalima nėštumo metu, nebent kai jokio tinkamo alternatyvaus gydymo persodinto organo atmetimo profilaktikai nėra (žr. 4.6 skyrių).

Myfenax skirti negalima žindančioms moterims (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Navikai

Pacientams, gydomiems gydymo schemomis imunosupresinių vaistinių preparatų deriniais, įskaitant Myfenax, 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 – tai riboti kūno ekspoziciją saulės ir ultravioletiniams (UV) spinduliams: pacientai turi dėvėti apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

Infekcijos

Pacientams, kurie gydyti imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilį, padidėja oportunistinių infekcijų (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuonių), mirtinų infekcijų ir sepsio rizika (žr. 4.8 skyrių). Tokios infekcijos apima latentinių virusinių infekcijų, pvz. hepatito B ar hepatito C reaktyvumą (atsinaujinimą) ir infekcijas, sukeltas 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 ir 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 mofetilu kartu su kitais imunosupresantais gydytiems pacientams yra pastebėta su pasikartojančiomis infekcijomis susijusios hipogamaglobulinemijos atvejų. Kai kuriais iš šių atvejų gydymo mikofenolato mofetilu pakeitimas alternatyviu imunosupresantu lėmė tai, kad IgG koncentracija serume atsistatė iki normalios. Reikia nustatyti imunoglobulinų kiekį serume mikofenolato mofetilį 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 mofetilu kartu su kitais imunosupresantais gydytiems suaugusiems ir vaikams. Kai kuriais iš šių atvejų kvėpavimo sistemos simptomus sumažino gydymo mikofenolato mofetilu 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 Myfenax, reikia nuolat stebėti, ar jiems neatsirado neutropenija, kuri gali būti susijusi su pačiu Myfenax, kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais, virusinėmis infekcijomis arba kurių nors šių priežasčių deriniu. Per pirmąjį Myfenax 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), gali pririnkti kurį laiką arba išvis nebevartoti Myfenax.

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

Myfenax vartojantiems pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams, netikėtoms kraujosruvoms, kraujavimui ar bet kokioms kitoms kaulų čiulpų nepakankamumo apraiškoms, apie tai nedelsdami praneštų savo gydytojui.

Pacientams reikia paaiškinti, kad gydymo Myfenax 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 vartojimu susijęs dažnesnis nepageidaujamas poveikis virškinimo sistemai, įskaitant nedažnus virškinimo trakto išopėjimo, kraujavimo ir perforacijos atvejus, todėl Myfenax reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyvia sunkia virškinimo sistemos liga.

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

Sąveikos

Taikant sudėtinį gydymą, derinyje esančius imunosupresantus, trikdančius MFR enterohepatinę recirkuliaciją (pvz., ciklosporiną), keisti šio poveikio neturinčiais imunosupresantais (pvz., takrolimuzu, sirolimuzu, belataceptu), arba atvirkščiai, reikia atsargiai, nes dėl to galėtų pakisti ekspozicija MFR. MFR enterohepatinį ciklą trikdančios vaistiniai preparatai (pvz., kolestiminas, antibiotikai) turi būti skiriami atsargiai, nes jie gali sumažinti mikofenolato mofetilio kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą (taip pat žr. 4.5 skyrių). Keičiant sudėtinį gydymą (pvz., ciklosporiną keičiant takrolimuzu 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 mikofenolato mofetilio neskirti kartu su azatioprinu, nes šio derinio vartojimas netirtas.

Mikofenolato mofetilio vartojimo kartu su sirolimuzu rizikos ir naudos santykis nenustatytas (taip pat žr. 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 Myfenax 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 mikofenolatu. 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 vaisingos moterys privalo naudoti bent vienos patikimos formos kontracepciją (žr. 4.3 skyrių) prieš pradėdant gydymą Myfenax, 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 pradėdamos 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.

Pagalbinė medžiaga

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje 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

Kai mikofenolato mofetilis vartojama 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 MFR yra stebėta kartu su mikofenolato mofetiliu 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 mofetiliu gydomų pacientų, vartojančių PSI, ir mikofenolato mofetiliu gydomų pacientų, nevartojančių PSI, reikšmingų skirtumų nepastebėta. Šie duomenys palaiko minėtų radinių ekstrapoliavimą visiems antacidiniams vaistiniams preparatams, nes ekspozicijos sumažėjimas mikofenolato mofetilį vartojus kartu su magnio ar aliuminio hidroksidais yra žymiai mažesnis, nei mikofenolato mofetilį vartojus kartu su PSI.

Vaistiniai preparatai, turintys įtakos enterohepatinei recirkuliacijai (pvz., kolestiraminas, ciklosporinas A, antibiotikai)

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

Kolestiraminas

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

Ciklosporinas A

Mikofenolato mofetilis ciklosporino A (CsA) farmakokinetikos neveikia. Ir atvirkščiai, jei kombinuoto gydymo metu CsA vartojimas nutraukiamas, MFR AUC gali padidėti apie 30%. CsA trikdo MFR enterohepatinę apykaitą, todėl pacientų su persodintu inkstu, gydytų mikofenolato mofetiliu ir CsA, organizmo ekspozicija MFR būna 30 - 50 % mažesnė, lyginant su sirolimuzu ar belataceptu ir panašiomis mikofenolato mofetilio dozėmis gydytais pacientais (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, fluorchinolonų ir penicilinų klasių) gali trikdyti MFRG / MFR enterohepatinę recirkuliaciją, dėl to sumažėja sisteminė ekspozicija MFR. Informacija apie tokius 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, Myfenax 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.

Gliukuronizavimą veikiantys vaistiniai preparatai (pvz., izavukonazolas, telmisartanas)

Kartu vartojant MFR gliukuronizavimą veikiančius vaistinius preparatus ekspozicija MFR gali pakisti. Dėl to šiuos vaistinius preparatus kartu su mikofenolato mofetiliu rekomenduojama skirti atsargiai.

Izavukonazolas

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

Telmisartanas

Kartu vartojant telmisartano ir mikofenolato mofetilį, 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 mofetiliu ir kartu telmisartanu arba be jo gydytų pacientų, klinikinių pasekmių vaistų sąveikos 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 (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 mikofenolato mofetilio dozės koreguoti nereikia. Kartu skiriant Myfenax ir gancikloviro arba jo prekursoriaus, pvz., valgancikloviro, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikytis gancikloviro dozavimo rekomendacijų ir pacientus nuolat atidžiai stebėti.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojamas mikofenolatas geriamųjų kontraceptikų vaistų 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_{0-12h}) sumažėjo 18 % - 70 %. Kai kartu vartojama rifampicino, rekomenduojama nuolat tikrinti MFR koncentraciją ir, siekiant palaikyti klinikinį veiksmingumą, atitinkamai koreguoti Myfenax dozes.

Sevelameras

Kai mikofenolato mofetilio buvo vartojama 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 absorbcijai, rekomenduojama Myfenax vartoti mažiausiai vieną valandą prieš skiriant sevelamerą arba praėjus trimis valandoms po jo suvartojimo. Apie kitų fosfatus sujungiančių medžiagų poveikį mikofenolato mofetiliumi duomenų nėra.

Takrolimuzas

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

Gyvos vakcinės

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 pradėdant gydymą Myfenax, 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

Myfenax nėštumo metu vartoti negalima, 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 pradėdant gydymą Myfenax vaisingo amžiaus pacientės moters atlikti du nėštumo testai, tiriant serumą arba šlapimą ne mažiau kaip 25 mTV/ml jautrumo metodu, privalo būti neigiami. Rekomenduojama antrąjį testą atlikti praėjus 8-10 dienų po pirmojo. Mirusio donoro persodintą organą turinčiai pacientei, jeigu prieš pradėdant 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 mikofenolatą derinant 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.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Riboti duomenys rodo, kad mikofenolio rūgštis patenka į moters pieną. Kadangi mikofenolio rūgštis žindomam kūdikiui gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, Myfenax negalima vartoti krūtimi maitinančioms motinoms (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. Vaisingi pacientai turi būti informuoti ir aptarti su kvalifikuotu sveikatos priežiūros specialistu galimas rizikas tėvystei.

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 mofetilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Mikofenolato mofetilis 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 į vaistą, susijusios su mikofenolato, ciklosporino ir kortikosteroidų derinio vartojimu, buvo viduriavimas (iki 52,6 %), leukopenija (iki

45,8 %), bakterinės infekcijos (iki 39,9 %) ir vėmimas (iki 93,1 %). Be to, gauta įrodymų, kad yra dažnesnės kai kurių tipų infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką 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 (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) 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, kuriems persodintas inkstas, kepenys ar širdis.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
	Dažnis	Dažnis	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos			
Bakterinės infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Grybelinės infekcijos	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pirmuonių sukeltos ligos	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Virusinės infekcijos	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
Gerybinis odos navikas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Limfoma	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Limfoproliferacinis sutrikimas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Navikas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Odos vėžys	Dažnas	Nedažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Grynoji eritrocitų aplazija	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kaulų čiulpų nepakankamumas	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Ekchimozė	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Leukocitozė	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Leukopenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pancitopenija	Dažnas	Dažnas	Nedažnas
Pseudolimfoma	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Trombocitopenija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Acidozė	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hipercholesterolemija	Labai dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hiperglikemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hiperkalemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hiperlipidemija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Hipokalcemija	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Hipokalemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipomagnezemia	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipofosfatemija	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
Hiperurikemija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Podagra	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Kūno masės mažėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Psichikos sutrikimai			
Sumišimo būklė	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Depresija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Nemiga	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sujaudinimas	Nedažnas	Dažnas	Labai dažnas
Nerimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sutrikęs mąstymas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Svaigulys	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hipertonija	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Parestezija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Mieguistumas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Tremoras	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Traukuliai	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Skonio jutimo sutrikimas	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas
Širdies sutrikimai			
Tachikardija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujagyslių sutrikimai			
Padidėjęs kraujospūdis	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sumažėjęs kraujospūdis	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Limfocelė	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Venų trombozė	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujagyslių išsiplėtimas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Bronhektazė	Nedažnas	Nedažnas	Nedažnas
Kosulys	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Dusulys	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Intersticinė plaučių liga	Nedažnas	Labai retas	Labai retas
Pleuros efuzija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Plaučių fibrozė	Labai retas	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pilvo tempimas	Dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Pilvo skausmas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kolitas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Nevirškinimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Stemplės uždegimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Raugulys	Nedažnas	Nedažnas	Dažnas

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
Vidurių pūtimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Skrandžio uždegimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto opa	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Dantenu hiperplazija	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Žarnyno nepraeinamumas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Burnos išopėjimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pankreatitas	Nedažnas	Dažnas	Nedažnas
Stomatitas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Vėmimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjęs jautrumas	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Hipogamaglobulinemija	Nedažnas	Labai retas	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Nedažnas	Labai dažnas
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Hepatitas	Dažnas	Labai dažnas	Nedažnas
Hiperbilirubinemija	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Gelta	Nedažnas	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Paprastieji spuogai	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Nuplikimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Išbėrimas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Odos išaugos	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Šnarių skausmas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Raumenų silpnumas	Dažnas	Dažnas	Labai dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje	Nedažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Kraujas šlapime	Labai dažnas	Dažnas	Dažnas
Inkstų veiklos nepakankamumas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Astenija	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Šaltkrėtis	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Edema	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Išvarža	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Bendras negalavimas	Dažnas	Dažnas	Dažnas
Skausmas	Dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Karščiavimas	Labai dažnas	Labai dažnas	Labai dažnas
Su de novo purino sintezės inhibitoriais	Nedažni	Nedažni	Nedažni

Nepageidaujama reakcija (MedDRA) Organų sistemų klasės	Persodintas inkstas	Persodintos kepenys	Persodinta širdis
susijęs ūminis uždegiminis sindromas			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Piktybiniai navikai

Pacientams, kurie gydomi gydymo schemomis imunosupresinių vaistinių preparatų deriniais, įskaitant mikofenolatą, gresia didesnis pavojus susirgti limfomomis ir kitais piktybiniais, ypač odos, navikais (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 vaistiniais preparatais gydomiems pacientams padidėja bakterinių, virusinių ir grybelinių infekcinių ligų rizika (kai kurios iš jų gali baigtis paciento mirtimi), įskaitant oportunistinių sukėlėjų bei latentinių virusų reaktyvacijos sukeltas ligas. Ši rizika didėja didėjant bendrai imunosupresijos apkrovai (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 mikofenolatą (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 mieliagrybių infekcija, citomegaloviruso (CMV) viremija/sindromas ir Herpes simplex infekcija. CMV viremija/sindromas buvo 13,5 % pacientų.

Gauta pranešimų, kad imunosupresantais, įskaitant mikofenolato mofetilį, 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 paskatinti infekcijas ir kraujavimus arba prisidėti prie jų pasireiškimo (žr. 4.4 skyrių). Yra pastebėta agranulocitozės ir neutropenijos atvejų, todėl patartina mikofenolato mofetilio vartojančius pacientus reguliariai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetiliu, pastebėta aplazinės anemijos ir kaulų čiulpų nepakankamumo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Gydant pacientus mikofenolato mofetiliu, gauta pranešimų apie grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydytiems mikofenolato mofetiliu, 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 mofetilo gaunantiems pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta.

Virškinimo trakto sutrikimai

Sunkiausi virškinimo trakto sutrikimai buvo išopėjimas ir kraujavimas, kurie yra žinomi pavojai, susiję su mikofenolato mofetiliu. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai gauta pranešimų apie burnos, stemplės, skrandžio, dvylikapirštės žarnos ir žarnų opas, kurios dažnai komplikavosi kraujavimu, taip pat vėmimo krauju, melenos, gastrito ir kolito hemoraginių formų atvejus. Vis dėlto dažniausi virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Su mikofenolato mofetiliu susijusiu viduriavimu sergančių pacientų endoskopinis tyrimas atskleidė žarnyno gaurelių atrofijos atskirus atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksinę reakciją.

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 Myfenax derinant kartu su kitais imunosupresantais gydytų pacienčių vaikams yra pastebėta apsigimimų (žr. 4.6 skyrių).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Gydant pacientus mikofenolato mofetilio 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 mofetilą kartu su kitais imunosupresantais vartojusiems pacientams yra pastebėta hipogamaglobulinemijos atvejų.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu labai dažnai buvo pranešta apie edemą, įskaitant periferinę, veido ir kapšelio edemą. Be to, labai dažnai buvo pranešta apie kaulų ir raumenų skausmą, tokį kaip raumenų skausmas, sprando ir nugaros skausmas.

Po vaistinio preparato registracijos buvo pastebėta de novo purino sintezės inhibitorių, susijusių su ūminiu uždegiminiu sindromu, paradoksali priešuždegiminė reakcija, susijusi su mikofenolato mofetiliu ir mikofenolio rūgštimi, kuriai būdinga karščiavimas, artralgijos, artritas, raumenų skausmas ir padidėję uždegimo žymenų rodikliai. Literatūroje aprašomose ataskaitose nurodoma, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, būklė greitai pagerėjo.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavusiems 2–18 metų amžiaus 92 vaikams ir paaugliams buvo duodama gerti mikofenolato mofetilio po 600 mg/m² du kartus per parą, duomenimis, 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 pasireiškė šie su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: viduriavimas, sepsis, leukopenija, anemija ir infekcinės ligos.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) dėl imuniteto slopinimo gali būti apskritai padidėjusi nepageidaujamų reakcijų rizika. Senyviems pacientams, vartojantiems Myfenax, kaip sudedamąją imunosupresinio gydymo dalį, gali būti didesnė, palyginti su jaunesniais pacientais, kai kurių infekcinių ligų (įskaitant citomegaloviruso invazijos į audinius sukeltą ligą) ir galbūt kraujavimo iš virškinimo trakto, taip pat plaučių edemos rizika.

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 klinikinių tyrimų ir poregistracinės praktikos metu. Kaip pranešta, daugumos šių atvejų metu jokių nepageidaujamų reiškinų 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 čiulpu funkcija (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda neutropenija, Myfenax 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., kolestiraminas, gali pašalinti MFR, sumažindamos vaisto enterohepatinę recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresiniai vaistai, ATC kodas – L04A A06

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 mechanizmomams, 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, sukeldami 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 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 absorbcijai (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 ryškia 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 kurių 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 pašalinama su šlapimu, 6 % – su išmatomis. Daugiausia (apie 87 %) suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu MFRG pavidalu.

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

MFR išsidėstymas priklauso nuo keletu 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 (angl. BCRP) yra su gliukoronidų patekimu į tulžį susiję nešikliai. 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 nešikliais.

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 nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 25 ml/min/1,73 m²), buvo 28-75 % 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 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 Myfenax 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 mg/m² 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 mikofenolato po 1 g du kartus per parą. Visų amžiaus grupių MFR AUC reikšmės ankstyvuojų ir vėlyvuojų potransplantaciniu periodu buvo panašios.

Senyvi pacientai

Nustatyta, kad mikofenolato mofetilio ir jo metabolitų farmakokinetika senyvų pacientų (≥ 65 metų), kuriems persodintas organas, organizme ir jaunesnių pacientų, kuriems persodintas organas, organizme yra panaši.

Geriamuosius kontraceptikus vartojančios pacientės

Tyrimo duomenimis, kai kartu su mikofenolatu (po 1 g du kartus per parą) buvo vartojami sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai vaistiniai preparatai, 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 poveikio šių vaistų ovuliaciją slopinančiam aktyvumui nenustatyta. Liuteinizuojančio hormono (LH), folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir progesterono koncentracijos serume reikšmingai nepakito. Kartu vartojamas mikofenolato mofetilis geriamųjų kontraceptinių vaistinių preparatų 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_{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_{max}), kuri nustatyta po širdies persodinimo pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 3 g per parą 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 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 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 limfinę 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 traktui 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 ikiklinikinių tyrimų metu, 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
Magnio stearatas
Kroskarmeliozės natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (HPMC 2910)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (PEG 400)
Talkas
Indigokarminas (E132)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

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 jos turinys

Skaidrios PVC/PdVC-aliuminio lizdinėse plokštelės

Pakuotėse yra 50, 100, 150, 50 x 1 arba 100 x 1 tablečių, sudėtinėse pakuotėse yra 150 (3 pakuotės po 50) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. vasario 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. lapkričio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ 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. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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 (PASP)**

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas**

Nereikia.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą bei neštumo stebėsenos klausimą, 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 neštumo testus prieš pradėdant gydymą Myfenax, reikalavimus tiek vyrų, tiek moterų kontracepcijai bei ką daryti pastojus gydymo Myfenax metu.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje (VN), kurioje prekiaujama Myfenax, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, kurie, tikėtina, išrašys, išduos (parduos) arba vartos Myfenax, 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.

Mokomojoje medžiagoje 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 pradėdant gydymą ir gydymo mikofenolato mofetiliu metu, įskaitant patarimą gauti du neigiamus nėštumo testus prieš pradėdant 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, 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**

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

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

100 kapsulių
300 kapsulių
100 x 1 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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 Myfenax kapsulėmis reikia elgtis atsargiai.
Neatidarinėti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų ant odos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO**

PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 250 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNA DĖŽUTE)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

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

Sudėtinė pakuotė: 300 (3 pakuotės po 100) kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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 Myfenax kapsulėmis reikia elgtis atsargiai.
Neatidarinėti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų ant odos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/438/009 300 kapsulių (3 pakuotės po 100)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 250 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOS DĖŽUTĖS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.

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

100 kapsulių
Sudėtinės pakuotės sudedamoji dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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 Myfenax kapsulėmis reikia elgtis atsargiai.
Neatidarinėti ir netraiškyti kapsulių, neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių, saugotis, kad jų nepatektų ant odos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/438/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 250 mg kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės
mikofenolato mofetilis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

50 tablečių
100 tablečių
150 tablečių
50 x 1 tablečių
100 x 1 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Su Myfenax plėvele dengtomis tabletėmis reikia elgtis atsargiai.
Tablečių netraiškyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNA DĖŽUTE)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 150 (3 pakuotės po 50) tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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 Myfenax plėvele dengtomis tabletėmis reikia elgtis atsargiai.
Tablečių netraiškyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/438/010 150 tablečių (3 pakuotės po 50)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOS DĖŽUTĖS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės
mikofenolato mofetilis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.

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

50 tablečių
Sudėtinės pakuotės sudedamoji dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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 Myfenax plėvele dengtomis tabletėmis reikia elgtis atsargiai.
Tablečių netraiškyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/438/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

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

FOLIJA PADENGTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės
mikofenolato mofetilis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Myfenax 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Myfenax ir kam jis vartojamas

Myfenax yra vaistas, naudojamas slopinti imuninės sistemos aktyvumą.

Veiklioji šio vaisto medžiaga yra mikofenolato mofetilis.

Myfenax kapsulių vartojama, siekiant, kad organizmas neatmestų persodinto inksto, širdies ar kepenų. Jis naudojamas kartu su kitais panašią funkciją atliekančiais vaistais (t.y., ciklosporinu ir kortikosteroidais).

2. Kas žinotina prieš vartojant Myfenax

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, kontracepcija ir žindymo laikotarpis“.

Myfenax vartoti negalima

- Jeigu Jums yra alergija mikofenolato mofetiliui, 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 galbūt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontraceptinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);
- Jeigu Jūs žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevertokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Myfenax, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Myfenax:

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Mycophenolate mofetil Teva:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujimų 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, ryklės skausmas), netikėtų kraujosruvų ir (arba) kraujavimas;
- jeigu dabar ar kada nors skundėtės virškinimo sistemos veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų.
- jeigu Jūs planuojate pastoti arba pastojote, kai Jūs arba Jūsų partneris vartoja Mycophenolate mofetil Teva;
- jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Myfenax silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus. Todėl turite riboti saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių poveikį organizmui – turite dėvėti tinkamus apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po Myfenax vartojimo nutraukimo Jūs negalite būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po Myfenax vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermų donoru.

Vaikams ir paaugliams

Myfenax vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų) yra vartojamas apsaugoti organizmą nuo atmetimo reakcijos po inkstų persodinimo.

Myfenax negalima vartoti vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų) po širdies ar kepenų persodinimo.

Myfenax negalima vartoti iki 2 metų amžiaus vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Kiti vaistai ir Myfenax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu į kurią nors toliau pateiktą klausimą atsakysite “taip”, prieš pradėdami vartoti Myfenax pasitarkite su gydytoju.

- Ar vartojate kokių nors vaistų, kuriuose yra:
 - azatioprino arba kitų imunosupresinių vaistų (kurių kartais duodama pacientams po organo persodinimo operacijos),
 - kolestiramino (vartojamo pacientams, kurių kraujyje daug cholesterolio, gydyti),
 - rifampicino (antibiotiko),
 - antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
 - fosfatus surišančių medžiagų (skiriamų pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, fosfatų absorbcijai sumažinti),
 - antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
 - izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti),
 - arba bet kokių kitų vaistų (įskaitant ir tuos, kurių galite įsigyti be recepto), apie kuriuos Jūsų gydytojas nežino?
- Ar Jus reikia skiepyti (gyvomis vakcinomis)? Jūsų gydytojas patars, ar Jums tai leistina.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija moterims, vartojančioms Myfenax

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

- prieš pradėdama vartoti Myfenax
- visą savo gydymosi Myfenax laikotarpį
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi Myfenax

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, Ternerio (*Turner*) sindromas ar gimdos agenezė (neišsivystymas);
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

Kontracepcija vyrams, vartojantiems Myfenax

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

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasikalbėkite su savo gydytoju dėl galimų rizikų ir alternatyvaus gydymo.

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 dinga arba galvojate, kad dinga 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 Myfenax 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 pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

Žindymo laikotarpis

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Myfenax sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Myfenax

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

Gydymas yra pradamas ir stebimas tinkamą kvalifikaciją turinčio transplantacijos specialisto.

Paprastai Myfenax vartojama taip:

Persodinus inkstus

Suaugusiesiems

Pirmoji vaisto dozė Jums bus paskirta per 72 valandas po inksto persodinimo operacijos. Rekomenduojama paros dozė – 8 kapsulės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus. Taigi, 4 kapsules reikės išgerti iš ryto ir 4 kapsules – vakare.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų)

Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo. Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko kūno paviršiaus plotą (ūgį ir svorį), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m² du kartus per parą.

Persodinus širdį

Suaugusiesiems

Pirmoji vaisto dozė Jums bus paskirta per 5 paras po širdies persodinimo. Rekomenduojama paros dozė – 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus. Vadinasi, 6 kapsules reikės išgerti iš ryto, 6 kapsules – vakare.

Vaikams

Kaip vartoti Myfenax vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

Persodinus kepenis

Suaugusiesiems

Pirmoji Myfenax dozė gerti Jums bus paskirta praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus. Rekomenduojama paros dozė – 12 kapsulių (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikės išgerti per 2 kartus. Vadinasi, 6 kapsules gersite iš ryto, 6 kapsules – vakare.

Vaikams

Kaip vartoti Myfenax vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Nurykite nekramtytas kapsules, užsigerdami jas stikline vandens. Jūs galite gerti jas valgio metu ar nevalgius. Nelaužykite ir netraiškykite jų, taip pat negerkite perlūžusių arba įskilusių kapsulių. Venkite sąlyčio su milteliais, išsipyliusiais iš pažeistų kapsulių. Jei kapsulė netyčia lūžta ir atsiveria, nuo odos

miltelius nuplaukite vandeniu su muilu. Jei bent kiek miltelių patektų į akis arba burną, gausiai praplaukite jas paprastu švariu vandeniu.

Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Myfenax dozę?

Labai svarbu nevartoti per daug kapsulių. Jei išgėrėte daugiau kapsulių nei Jums buvo nurodyta, arba jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba tuoj pat važiuokite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Myfenax

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 Myfenax

Nenustokite vartoti Myfenax, jei pasijutote geriau. Labai svarbu vartoti šį vaistą tol, kol nurodys Jūsų gydytojas. Nustojus gydytis Myfenax preparatu, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol nenurodys Jūsų gydytojas.

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.

Jei pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, iš karto pasakykite gydytojui – Jums gali reikėti skubiai skirti gydymą vaistais:

- pasireiškė infekcijos požymis, pavyzdžiui, karščiavimas arba gerklės skausmas,
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujuojate,
- Jus išbėrė, patino veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė ir tapo sunku kvėpuoti – gali būti, kad pasireiškė sunki alerginė reakcija į vaistą (pavyzdžiui, anafilaksija, angioneurozinė edema),
- tuštinatės juodomis arba kraujingomis išmatomis arba vemiate krauju arba juodomis dalelėmis, kurios panašios į kavos nuosėdas. Tai gali būti skrandžio arba žarnyno kraujavimo požymis.

Tam tikro šalutinio poveikio dažnis priklauso nuo persodinto organo, t. y., kai kuris šalutinis poveikis gali pasireikšti dažniau ar rečiau, atsižvelgiant į tai, ar šis vaistas vartojamas tam, kad Jūsų organizmas neatmestų persodintos širdies arba persodinto inksto. Dėl aiškumo kiekvienas šalutinis poveikis sąraše visada pateikiamas pagal jo didžiausią dažnį.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 10 žmonių)

- bakterinė, virusinė ir (arba) grybelinė infekcija,
- sunki infekcija, galinti paveikti visą organizmą,
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, trombocitų ar raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali padidėti tikimybė atsirasti infekcijoms, kraujosruvoms, kraujavimui, dusuliui ir silpnumui,
- kraujavimas po oda,
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius,
- padidėjęs organizmo rūgštingumas,
- padidėjęs cholesterolio ir (arba) lipidų kiekis kraujyje,
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs kalio, magnio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekis kraujyje,
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, podagra,
- neramumo pojūtis, mąstymo, suvokimo, sąmonės sutrikimai, depresija, nerimas, nemiga,

- padidėjęs raumenų įtempimas, drebėjimas, mieguistumas, svaigulys, galvos skausmas, dilgčiojimas, badymo adatėlėmis pojūtis arba nutirpimas,
- dažnas širdies plakimas,
- sumažėjęs ir (arba) padidėjęs kraujospūdis, kraujagyslių išsiplėtimas,
- skysčių susikaupimas plaučiuose, dusulys, kosulys,
- pilvo pūtimas,
- vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas,
- vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, dujų išėjimas (pilvo pūtimas),
- apetito stoka,
- įvairių laboratorinių tyrimų parametrų pokyčiai,
- kepenų uždegimas, odos ir akių baltymų pageltimas,
- odos išvešėjimas, bėrimas, spuogai,
- raumenų silpnumas,
- sąnarių skausmas,
- inkstų sutrikimai,
- kraujas šlapime,
- karščiavimas, šalčio pojūtis, skausmas, silpnumo ir suglebimo pojūtis,
- skysčių susilaikymas organizme,
- vidinio organo arba audinio dalis, išsipūtusi per silpną pilvo raumenų vietą,
- raumenų skausmas, kaklo ir nugaros skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- odos vėžys, nevėžinis odos išvešėjimas,
- nenormalus ir per didelis audinių augimas,
- sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius,
- gerybinis limfmazgių padidėjimas, uždegiminiai odos pokyčiai (pseudolimfoma),
- svorio kritimas,
- pakrikęs mąstymas,
- priepuolis,
- skonio jutimo sutrikimas,
- kraujo krešulys, susidarantis venoje,
- audinio, išklojančio vidinę pilvo sieną ir dengiančio daugumą pilvo ertmės organų, uždegimas,
- žarnų nepraeinamumas,
- gaubtinės žarnos uždegimas, sukeltantis pilvo skausmą ir viduriavimą (kartais sukeltą citomegalovirusų), burnos ir (arba) skrandžio ir (arba) dvylikapirštės žarnos opa, skrandžio, stemplės ir (arba) burnos ir lūpų uždegimas,
- raugėjimas,
- plikimas,
- negalavimas
- dantenų audinių išvešėjimas,
- kasos uždegimas, sukeltantis stiprius dieglius pilve ir nugaroje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pirmuonių infekcijos,
- limfinio audinio išvešėjimas, įskaitant piktybinius auglius,
- nepakankama raudonųjų kraujo ląstelių gamyba,
- sunkios kaulų čiulpų ligos,
- limfinio skysčio kaupimasis organizme,
- dusulys, kosulys, kurie gali atsirasti dėl bronchektazių (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,
- antikūnų kiekio kraujyje sumažėjimas,
- labai ženklus tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (gali pasireikšti karščiavimu, gerklės skausmu, dažnomis infekcinėmis ligomis) (agranulocitozė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- plonosios žarnos vidinės sienelės pakitimai (žarnų gaurelių atrofija),
- sunkus galvos ir nugaros smegenis dengiančio dangalo uždegimas,
- sunkus širdies ir jos vožtuvų uždegimas,
- bakterinės infekcijos, paprastai sukeliančios sunkų plaučių sutrikimą (tuberkuliozę, atipinę mikobakterinę infekciją),
- sunki inkstų liga (su BK virusu susijusi nefropatija),
- sunki centrinės nervų sistemos liga (su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija),
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija),
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių formos pokyčiai.

Nenustokite vartoti vaisto, pirmiau to neaptarę su savo gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Myfenax

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui 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

Myfenax sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis. Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos yra

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos

Povidonas K-30

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Dangtelis

Indigokarminas (E132)

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Korpusas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Juodas rašalas, kuriame yra: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis ir kalio hidroksidas

Myfenax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kietosios kapsulės:

Korpusas: karamelės spalvos, matinis, su juodu užrašu “250”

Dangtelis: šviesiai mėlynos spalvos, matinis, su juodu užrašu “M”.

Myfenax 250 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 100, 300 arba 100 x 1 kapsulių PVC/PVdC-aluminio lizdinėse plokštelėse, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 300 (3 pakuotės po 100) kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojai

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

Myfenax 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Myfenax ir kam jis vartojamas

Myfenax yra vaistas, naudojamas slopinti imuninės sistemos aktyvumą.

Veiklioji šio vaisto medžiaga yra mikofenolato mofetilis.

Myfenax tablečių vartojama siekiant, kad organizmas neatmestų persodinto inksto, širdies ar kepenų. Jis naudojamas kartu su kitais panašią funkciją atliekančiais vaistais (t.y., ciklosporinu ir kortikosteroidais).

2. Kas žinotina prieš vartojant Myfenax

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, kontracepcija ir žindymo laikotarpis“.

Myfenax vartoti negalima

- Jeigu Jums yra alergija mikofenolato mofetiliui, 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 galbūt galite būti nėščia;
- jeigu nevartojate veiksmingos kontraceptinės priemonės (žiūrėkite poskyrį „Nėštumas, kontracepcija ir vaisingumas“);
- Jeigu Jūs žindote kūdikį.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevertokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Myfenax, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Myfenax:

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Mycophenolate mofetil Teva:

- Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, nes nepageidaujimų 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, ryklės skausmas), netikėtų kraujosruvų ir (arba) kraujavimas;
- jeigu dabar ar kada nors skundėtės virškinimo sistemos veikla, pvz., turite ar turėjote skrandžio opų.
- jeigu Jūs planuojate pastoti arba pastojote, kai Jūs arba Jūsų partneris vartoja Mycophenolate mofetil Teva;
- jeigu Jums yra įgimta fermento stoka, tokia kaip *Lesch-Nyhan* ar *Kelley-Seegmiller* sindromas.

Myfenax silpnina apsauginius Jūsų organizmo gebėjimus. Dėl to padidėja odos vėžio pavojus. Todėl turite riboti saulės ir ultravioletinių (UV) spindulių poveikį organizmui – turite dėvėti tinkamus apsauginius drabužius ir naudoti nuo saulės spindulių saugančias priemones, kuriose yra labai aktyvių apsaugos veiksmų.

Gydymo metu ir dar bent 6 savaites po Myfenax vartojimo nutraukimo Jūs negalite būti kraujo donoru. Gydymo metu ir dar 90 dienų po Myfenax vartojimo nutraukimo vyras negali būti spermų donoru.

Vaikams ir paaugliams

Myfenax vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų) yra vartojamas apsaugoti organizmą nuo atmetimo reakcijos po inkstų persodinimo.

Myfenax negalima vartoti vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų) po širdies ar kepenų persodinimo.

Myfenax negalima vartoti iki 2 metų amžiaus vaikams, nes remiantis ribotais saugumo ir veiksmingumo duomenimis šiai amžiaus grupei dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Kiti vaistai ir Myfenax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu į kurią nors toliau pateiktą klausimą atsakysite “taip”, prieš pradėdami vartoti Myfenax pasitarkite su gydytoju.

- Ar vartojate kokių nors vaistų, kuriuose yra:
 - azatioprino arba kitų imunosupresinių vaistų (kurių kartais duodama pacientams po organo persodinimo operacijos),
 - kolestiramino (vartojamo pacientams, kurių kraujyje daug cholesterolio, gydyti),
 - rifampicino (antibiotiko),
 - antacidinių vaistų ar protonų siurblio inhibitorių (vartojami padidėjusio skrandžio rūgštingumo sukeltoms ligoms, pvz., nevirškinimui, gydyti),
 - fosfatus surišančių medžiagų (skiriamų pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, fosfatų absorbcijai sumažinti),
 - antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
 - izavukonazolo (vartojamo grybelinėms infekcijoms gydyti),
 - telmisartano (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti),
 - arba bet kokių kitų vaistų (įskaitant ir tuos, kurių galite įsigyti be recepto), apie kuriuos Jūsų gydytojas nežino?
- Jus reikia skiepyti (gyvomis vakcinomis)? Jūsų gydytojas patars, ar Jums tai leistina.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija moterims, vartojančioms Myfenax

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

- prieš pradėdama vartoti Myfenax
- visą savo gydymosi Myfenax laikotarpį
- 6 savaites po to, kai nustosite vartojusi Myfenax

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 buvo pašalinti kiaušintakiai ir abi kiaušidės (buvo atlikta operacija, vadinama abipuse 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 agenezija.
- Jūs esate vaikas ar paauglė, kuriai dar neatsirado mėnesinės.

Kontracepcija vyrams, vartojantiems Myfenax

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

Jeigu Jūs planuojate susilaukti vaiko, pasikalbėkite su savo gydytoju dėl galimų rizikų ir alternatyvaus gydymo.

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 Myfenax 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 pradėdant gydymą privalote pateikti neigiamą nėštumo testą ir laikytis gydytojo nurodymų dėl kontracepcijos. Norėdamas užtikrinti, kad prieš pradėdant gydymą tikrai nesate nėščia, Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti daugiau nei vieną testą.

Žindymo laikotarpis

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Myfenax sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Myfenax

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

Gydymas yra pradamas ir stebimas tinkamą kvalifikaciją turinčio transplantacijos specialisto.

Paprastai Myfenax vartojama taip:

Persodinus inkstus

Suaugusiesiems

Pirmoji vaisto dozė Jums bus paskirta per 72 valandas po inksto persodinimo operacijos. Rekomenduojama paros dozė – 4 tabletės (2 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus. Taigi, 2 tabletes reikės išgerti iš ryto ir 2 tabletes – vakare.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 18 metų)

Skiriama dozė priklausys nuo vaiko didumo. Jūsų gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko kūno paviršiaus plotą (ūgį ir svorį), nuspręs, kokia dozė yra tinkamiausia. Rekomenduojama dozė – po 600 mg/m² du kartus per parą.

Persodinus širdį

Suaugusiesiems

Pirmoji vaisto dozė Jums bus paskirta per 5 paras po širdies persodinimo. Rekomenduojama paros dozė – 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikia išgerti per 2 kartus. Vadinasi, 3 tabletes reikės išgerti iš ryto, 3 tabletes – vakare.

Vaikams

Kaip vartoti Myfenax vaikams, kuriems persodinta širdis, duomenų nėra.

Persodinus kepenis

Suaugusiesiems

Pirmoji Myfenax dozė gerti Jums bus paskirta praėjus mažiausiai 4 paroms po kepenų persodinimo operacijos, kai jau galėsite nuryti vaistus. Rekomenduojama paros dozė – 6 tabletės (3 g veikliosios medžiagos), kurias reikės išgerti per 2 kartus. Vadinasi, 3 tabletes gersite iš ryto, 3 tabletes – vakare.

Vaikams

Kaip vartoti Myfenax vaikams, kuriems persodintos kepenys, duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Nurykite nekramtytas tabletes, užgerdami jas stikline vandens. Jūs galite gerti jas valgio metu ar nevalgius. Nelaužykite ir netraiškinkite jų.

Gydymas bus tęsiamas tiek laiko, kiek reikės apsaugoti Jus nuo persodinto organo atmetimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Myfenax dozę?

Labai svarbu nevartoti per daug tablečių. Jei išgėrėte daugiau tablečių nei Jums buvo nurodyta, arba jei kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba tuoj pat važiuokite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Myfenax

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 Myfenax

Nenustokite vartoti Myfenax, jei pasijutote geriau. Labai svarbu vartoti šį vaistą tol, kol nurodys Jūsų gydytojas. Nustojus gydytis Myfenax preparatu, gali padidėti Jums persodinto organo atmetimo tikimybė. Nenustokite vartoti šio vaisto tol, kol to nenurodys Jūsų gydytojas.

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.

Jei pastebėjote bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, iš karto pasakykite gydytojui – Jums gali reikėti skubiai skirti gydymą vaistais:

- pasireiškė infekcijos požymis, pavyzdžiui, karščiavimas arba gerklės skausmas,
- netikėtai atsirado mėlynių arba kraujuojate,
- Jus išbėrė, patino veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė ir tapo sunku kvėpuoti – gali būti, kad pasireiškė sunki alerginė reakcija į vaistą (pavyzdžiui, anafilaksija, angioneurozinė edema),
- tuštinatės juodomis arba kraujingomis išmatomis arba vemiate krauju arba juodomis dalelėmis, kurios panašios į kavos nuosėdas. Tai gali būti skrandžio arba žarnyno kraujavimo požymis.

Tam tikro šalutinio poveikio dažnis priklauso nuo persodinto organo, t. y., kai kuris šalutinis poveikis gali pasireikšti dažniau ar rečiau, atsižvelgiant į tai, ar šis vaistas vartojamas tam, kad Jūsų organizmas neatmestų persodintos širdies arba persodinto inksto. Dėl aiškumo kiekvienas šalutinis poveikis sąrašo visada pateikiamas pagal jo didžiausią dažnį.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 10 žmonių)

- bakterinė, virusinė ir (arba) grybelinė infekcija,
- sunki infekcija, galinti paveikti visą organizmą,
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, trombocitų ar raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl ko gali padidėti tikimybė atsirasti infekcijoms, kraujosruvoms, kraujavimui, dusuliui ir silpnumui,
- kraujavimas po oda,
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius,
- padidėjęs organizmo rūgštingumas,
- padidėjęs cholesterolio ir (arba) lipidų kiekis kraujyje,
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- padidėjęs kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs kalio, magnio, kalcio ir (arba) fosfatų kiekis kraujyje,
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, podagra,
- neramumo pojūtis, mąstymo, suvokimo, sąmonės sutrikimai, depresija, nerimas, nemiga,
- padidėjęs raumenų įtempimas, drebinimas, mieguistumas, svaigulys, galvos skausmas, dilgčiojimas, badymo adatėlėmis pojūtis arba nutirpimas,
- dažnas širdies plakimas,
- sumažėjęs ir (arba) padidėjęs kraujospūdis, kraujagyslių išsiplėtimas,

- skysčių susikaupimas plaučiuose, dusulys, kosulys,
- pilvo pūtimas,
- vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas,
- vidurių užkietėjimas, nevirškinimas, dujų išėjimas (pilvo pūtimas),
- apetito stoka,
- įvairių laboratorinių tyrimų parametrų pokyčiai,
- kepenų uždegimas, odos ir akių baltymų pageltimas,
- odos išvešėjimas, bėrimas, spuogai,
- raumenų silpnumas,
- sąnarių skausmas,
- inkstų sutrikimai,
- kraujas šlapime,
- karščiavimas, šalčio pojūtis, skausmas, silpnumo ir suglebimo pojūtis,
- skysčių susilaikymas organizme,
- vidinio organo arba audinio dalis, išsipūtusi per silpną pilvo raumenų vietą,
- raumenų skausmas, kaklo ir nugaros skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- odos vėžys, nevėžinis odos išvešėjimas,
- nenormalus ir per didelis audinių augimas,
- sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius,
- gerybinis limfmazgių padidėjimas, uždegiminiai odos pokyčiai (pseudolinfoma),
- svorio kritimas,
- pakrikęs mąstymas,
- priepuolis,
- skonio jutimo sutrikimas,
- kraujo krešulys, susidarantis venoje,
- audinio, išklojančio vidinę pilvo sieną ir dengiančio daugumą pilvo ertmės organų, uždegimas,
- žarnų nepraeinamumas,
- gaubtinės žarnos uždegimas, sukeliantis pilvo skausmą ir viduriavimą (kartais sukeltą citomegalovirusų), burnos ir (arba) skrandžio ir (arba) dvylikapirštės žarnos opa, skrandžio, stemplės ir (arba) burnos ir lūpų uždegimas,
- raugėjimas,
- plikimas,
- negalavimas
- dantenų audinių išvešėjimas,
- kasos uždegimas, sukeliantis stiprius dieglius pilve ir nugaroje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pirmuonių infekcijos,
- limfinio audinio išvešėjimas, įskaitant piktybinius auglius,
- nepakankama raudonųjų kraujo ląstelių gamyba,
- sunkios kaulų čiulpų ligos,
- limfinio skysčio kaupimasis organizme,
- dusulys, kosulys, kurie 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,
- antikūnų kiekio kraujyje sumažėjimas,
- labai ženklus tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (gali pasireikšti karščiavimu, gerklės skausmu, dažnomis infekcinėmis ligomis) (agranulocitozė).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- plonosios žarnos vidinės sienelės pakitimai (žarnų gaurelių atrofija),
- sunkus galvos ir nugaros smegenis dengiančio dangalo uždegimas,

- sunkus širdies ir jos vožtuvų uždegimas,
- bakterinės infekcijos, paprastai sukeliančios sunkų plaučių sutrikimą (tuberkuliozę, atipinę mikobakterinę infekciją),
- sunki inkstų liga (su BK virusu susijusi nefropatija),
- sunki centrinės nervų sistemos liga (su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija),
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija),
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių formos pokyčiai.

Nenustokite vartoti vaisto, pirmiau to neaptarę su savo gydytoju.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Myfenax

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui 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

Myfenax sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mikofenolato mofetilis.
Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg mikofenolato mofetilio.
- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas K-30

Magnio stearatas

Kroskarmeliozės natrio druska

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (HPMC 2910)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis (PEG 400)

Talkas

Indigokarminas (E132)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Myfenax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės:

Blyškiai violetinės spalvos, ovalo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra žyma “M500”, o kita pusė lygi.

Myfenax 500 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 50, 100, 150, 50 x 1 arba 100 x 1 tablečių PVC/PVdC-aluminio lizdinėse plokštelėse, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 150 (3 pakuotės po 50) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojai

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM/mm)

Išsami informacij 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 atnaujinamų saugumo protokolų (*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 vaistinių preparatų, kurių 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 pažymėjimų sąlygas.