

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā apvalkotajā tabletē ir 500 mg mikofenolāta mofetila (mycophenolate mofetil).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas apaļas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Myclausen ir paredzētas lietošanai akūtas transplantāta tremes profilaksei kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem pēc alogēnas nierēs, sirds vai aknu transplantācijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Tabletes drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums pārsniedz 1,5 m², devā 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediātriskā populācija < 2 gadiem

Ir maz datu par drošumu un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacientiem pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Mikofenolāta mofetils intravenozi (i.v.) jāievada pirmajās četrās dienās pēc aknu pārstādīšanas, pēc kā iespējami ātrāk, ja pacienta stāvoklis to pieļauj jāsāk lietot Myclausen iekšķīgi. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu pārstādīšanas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu pārstādīšanas nav pieejami.

Lietošana īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pārstādītu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta pārstādītās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar pārstādītām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar pārstādītu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšana tremes epizodes laikā

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (mycophenolic acid – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; nav nepieciešama Myclausen devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Myclausen devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

Pediātriskā populācija

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, tabletes nedrīkst sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

- Myclausen nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietojot Myclausen, novērotas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Myclausen nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Myclausen terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Myclausen lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

- Myclausen nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū Myclausen, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

Infekcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, tajā skaitā Myclausen, ir paaugstināts oportūnisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju), letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas ietver latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusu hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju, un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla encefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem mikofenolāta mofetila nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto mikofenolāta mofetilu un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem mikofenolāta mofetila nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanos. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto Myclausen, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar Myclausen, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijās.. Pacientiem, kuri lieto Myclausen, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilu skaits $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), Myclausen lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkano asins šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Myclausen kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISŠA, nav zināms. ISŠA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar Myclausen. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Myclausen lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto Myclausen, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar Myclausen vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt lietderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam

jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

Kuņģa un zarnu trakts

Mikofenolāta mofetila lietošana bijusi saistīta ar biežākām blakusparādībām gremošanas sistēmā, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. Myclausen uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

Mikofenolāta mofetils ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nīhana /*Lesch-Nyhan*/ un Kellija-Zīgmillera /*Kelley-Seegmiller*/ sindromu.

Mijiedarbības

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, takrolīmu, sirolīmu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestiramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties Myclausen līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolīmu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pevienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

Myclausen neiesaka lietot kopā ar azatioprīnu, jo to vienlaicīga lietošana nav pētīta.

Mikofenolāta mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolīmu nav noskaidrota (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45-49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23-27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, Myclausen lietošana grūtniecības laikā ir kontraindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm un grūtniecības testiem) pirms Myclausen lietošanas, tās laikā un pēc Myclausen lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuras lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Myclausen terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem .

Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

Nātrija saturs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8 %) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad mikofenolāta mofetils ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MPA iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus mikofenolāta mofetilu saņēmušajiem pacientiem, kas lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar PSI.

Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestamīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt Myclausen efektivitāti.

Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties Myclausen efektivitāte.

Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30 %. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar mikofenolāta mofetilu un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieres transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50 % mazāka nekā pacientiem, kas lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas mikofenolāta mofetila devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē β -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, Myclausen deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas mikofenolāta mofetila devas.

Trimetoprimis/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Myclausen, ieteicams ievērot piesardzību.

Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības ($AUC_{0-\infty}$) palielināšanos par 35%.

Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un mikofenolāta mofetila lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz mikofenolāta mofetila un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, Myclausen devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kas vienlaikus lieto Myclausen un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu rekomendācijas un pacienti rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota mikofenolāta mofetila ietekme uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga mikofenolāta mofetila un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību ($AUC_{0-12\text{ h}}$) par 18-70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot Myclausen devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

Sevelamers

Novērots, ka mikofenolāta mofetila un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA C_{\max} un ($AUC_{0-12\text{ h}}$) attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot Myclausen vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz MPA uzsūkšanos. Nav datu par mikofenolāta mofetila lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem,

izņemot sevelameru.

Takrolims

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sāka mikofenolāta mofetila un takrolima lietošana, takrolima vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, mikofenolāta mofetila aktīvā metabolīta, AUC un C_{max} . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolimu, takrolima AUC palielinājās par aptuveni 20 %, kad tika lietotas atkārtotas mikofenolāta mofetila devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem pārstādīta niere, mikofenolāta mofetila neietekmēja takrolima koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probencīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrecijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Myclausen terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Myclausen lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu. Nedrīkst uzsākt ārstēšanu, ja nav iegūts negatīvs grūtniecības testa rezultāts, lai izslēgtu zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Pirms uzsākt Myclausen terapiju, sievietēm reproduktīvā vecumā jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8-10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12-33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23-27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2-3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4-5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcreģistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti Myclausen iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir novērotas iedzimtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, aukslēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzimta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktilija, sindaktilija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, spina bifida;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzimtas horoīdā tīklojuma cistas;
- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, Myclausen ir kontraindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrumā. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši reproduktīvā vecumā ir jāinformē, un viņiem ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem ir jāapsprīž iespējamais ar bērna radīšanu saistītais risks.

Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa kropļības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mikofenolāta mofetils mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Mikofenolāta mofetils var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mikofenolāta mofetila lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Biežums	Biežums
Infekcijas un infestācijas			
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkretizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži	Retāk
Pseudolimfoma	Retāk	Retāk	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Acidoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Podagra	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži	Bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija			
	Biežums	Biežums	Biežums
Psihiskie traucējumi			
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertoniya	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Bronhektāzes	Retāk	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ezofagīts	Bieži	Bieži	Bieži
Erukācija	Retāk	Retāk	Bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija			
	Biežums	Biežums	Biežums
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži	Retāk
Stomatīts	Bieži	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Biežums	Biežums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū mikofenolāta mofetilu, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošumu pacientiem ar pārstādītu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar pārstādītām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportūnistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja mikofenolāta mofetilu (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un Herpes simplex infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar mikofenolāta mofetilu ārstētajiem pacientiem ziņots par BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leikopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto mikofenolāta mofetilu, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem. Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā iegūta Pelger-Huet patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa,

divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemēzi, melēnu un gastrītu un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar mikofenolāta mofetilu saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārkstiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti mikofenolāta mofetilam un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas, skatīt 4.6. apakšpunktu.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotālajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g mikofenolāta mofetila divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leikopēnija, anēmija un infekcijas.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošuma aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, Myclausen lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepātisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods: L04AA06

Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām. Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka mikofenolāta mofetila imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94 %, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar pārstādītu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA C_{max} uztura klātbūtnē samazinājās par 40 %. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

Izkliede

Enterohepātiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti novēroja aptuveni 6-12 h pēc zāļu lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40 % saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepātiskā recirkulācija. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97 % MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un C_{max} bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlinu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepātiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas MMF blakusparādības (caureju, leikopēniju).

Eliminācija

Neliels daudzums vielas (< 1 % devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93 % lietotās devas izdaloties urīnā un 6 % - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87 %) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums.

Ietekmējot zāļu enterohepātisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepātiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja mikofenolāta mofetila tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28-75 % lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3-6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem nekā indivīdiem ar maz izteiktiem nieru darbības traucējumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila daudzkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta pārstādītās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC (0-12 h) bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC_{0-12 h} līmenis plazmā bija 2-3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu pārstādītās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. Myclausen deva nav jākorģē.

Aknu darbības traucējumi

Brīvprātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

Pediatrikā populācija

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar pārstādītu nieri, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar

pārstādītu nieri, kas saņem mikofenolāta mofetilu 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez pārstādītiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par mikofenolāta mofetila (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem iekšķīgiem kontraceptīviem līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02-0,04 mg) un levonoregestrels (0,05-0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05-0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu mikofenolāta mofetila ietekmi uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot mikofenolāta mofetila perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2-3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieru transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kroplības žurkām radās pēc 6 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektoiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa-zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīnikas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskus drošuma datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
mikrokristāliskā celuloze,
povidons (K-30),
nātrija kroskarmeloze,
magnija stearāts.

Tabletes apvalks

polivinilspirts (daļēji hidrolizēts),
titāna dioksīds (E 171),
makrogols 3000,
talks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH-alumīnija blisteri, kuri satur 10 apvalkotās tabletes.

Katrā kastītē ir 50 vai 150 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Vācija
Tālr.: 0049 (0)30 744 60 12
Fakss: 0049 (0)30 744 60 41

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/647/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 250 mg mikofenolāta mofetila (mycophenolate mofetil).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Iegarenas, baltas kapsulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Myclausen ir paredzētas lietošanai akūtas transplantāta tremes profilaksei kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem pēc alogēnas nierēs, sirds vai aknu transplantācijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju var sākt un turpināt atbilstoši apmācīts transplantologs.

Devas

Lietošana nierēs transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Ārstēšana jāuzsāk 72 h laikā pēc transplantācijas. Pacientiem ar nierēs transplantātu ieteicama 1 g deva 2 reizes dienā (dienas deva 2 g).

Pediātriskā populācija 2 – 18 gadu vecumā

Ieteicamā mikofenolāta mofetila deva ir 600 mg/m² divreiz dienā iekšķīgi (ne vairāk par 2 g dienā). Kapsulas drīkst parakstīt tikai pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir vismaz 1,25 m². Pacientiem ar 1,25 līdz 1.5 m² lielu ķermeņa virsmas laukumu drīkst parakstīt mikofenolāta mofetilakapsulu devu pa 750 mg divreiz dienā (dienas deva 1,5 g). Pacientiem, kuru ķermeņa virsma pārsniedz 1.5 m², drīkst parakstīt mikofenolāta mofetilakapsulu devu pa 1 g divreiz dienā (dienas deva 2 g). Šajā vecuma grupā dažas blakusparādības vērojamas biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem, tāpēc var būt nepieciešama īslaicīga devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Jāņem vērā attiecīgie klīniskie faktori, tostarp reakcijas smaguma pakāpe.

Pediātriskā populācija < 2 gadiem

Ir maz datu par drošumu un efektivitāti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Tie ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām, tāpēc lietošana šajā vecuma grupā nav ieteicama.

Lietošana sirds transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

5 dienu laikā pēc transplantācijas jāuzsāk ārstēšana. Pacientiem pēc sirds transplantācijas ieteicamā deva ir 1,5 g 2 reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas nav pieejami.

Lietošana aknu transplantācijas gadījumā

Pieaugušie

Mikofenolāta mofetils intravenozi (i.v.) jāievada pirmajās četrās dienās pēc aknu pārstādīšanas, pēc kā iespējami ātrāk, ja pacienta stāvoklis to pieļauj jāsāk lietot Myclausen iekšķīgi. Ieteicamā perorālā deva pacientiem pēc aknu pārstādīšanas ir 1,5 g divas reizes dienā (dienas deva 3 g).

Pediātriskā populācija

Dati par lietošanu bērniem pēc aknu pārstādīšanas nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Ieteicamā deva gados vecākiem pacientiem pēc nieru transplantācijas ir 1 g 2 reizes dienā un 1,5 g 2 reizes dienā pēc sirds vai aknu transplantācijas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pārstādītu nieri un smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²), izņemot agrīnā pēctransplantācijas periodā, jāizvairās ordinēt devas, kas lielākas par 1 g divreiz dienā. Šie pacienti arī uzmanīgi jānovēro. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem, kuriem pēc operācijas ir aizkavēta pārstādītās nieru darbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav ziņu par pacientiem ar pārstādītām aknām, kuriem ir hroniski nieru darbības traucējumi.

Smagi aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar pārstādītu nieri un nopietnu parenhimatozu aknu slimību devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ārstēšana tremes epizodes laikā

Mikofenolāta mofetila aktīvais metabolīts ir mikofenolskābe (mycophenolic acid – MPA). Tremes gadījumā pēc nieru transplantācijas nerodas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas; nav nepieciešama Myclausen devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Myclausen devas samazināšana nav nepieciešama pēc sirds transplantāta tremes reakcijas. Nav farmakokinētisko datu aknu transplantāta tremes laikā.

Pediātriskā populācija

Informācija par pirmās vai rezistentas tremes epizodes ārstēšanu pediātriskiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav pieejama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Tā kā mikofenolāta mofetilam pierādīta teratogēna iedarbība uz žurkām un trušiem, kapsulas nedrīkst atvērt vai saspīst, lai izvairītos no kapsulās esošā pulvera ieelpošanas vai tiešas saskares ar ādu vai gļotādām. Ja šāda saskare ar zālēm notikusi, rūpīgi nomazgāt skarto ādu ar ūdeni un ziepēm; acis skalot ar tīru ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

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

- Myclausen nedrīkst lietot sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto augsti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Myclausen terapiju nedrīkst uzsākt sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja nav iegūti grūtniecības testa rezultāti, lai izslēgtu šo zāļu nejaušas lietošanas iespējamību grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Myclausen lietošana grūtniecības laikā nav atļauta, ja vien nav pieejama alternatīva piemērota terapija

pret transplantāta atgrūšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

- Myclausen nedrīkst lietot sievietēm, kuras baro ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Audzēji

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū Myclausen, tie ir pakļauti palielinātam limfomas vai cita ļaundabīga veidojuma, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šķiet, ka šis risks drīzāk saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis konkrētas zāļu vielas lietošanu. Lai mazinātu ādas vēža risku, tiek ieteikts izvairīties no saules un UV staru ietekmes, lietojot aizsargājošu apģērbu un krēmu ar lielu aizsargfaktoru.

Infekcijas

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, tajā skaitā Myclausen, ir paaugstināts oportūnisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu, vīrusu un protozoju), letālu infekciju un sepses risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādas infekcijas ietver latentas vīrusu reaktivācijas, piemēram, vīrusa hepatīta B vai hepatīta C reaktivāciju, un infekcijas, ko izraisa poliomas vīruss (ar BK vīrusu saistīta nefropātija, ar JC vīrusu saistīta progresīva multifokāla encefalopātija PML). Pacientiem, kuri ir B vai C hepatīta vīrusa nēsātāji, ārstētiem ar imūnsupresoriem, ziņoti gadījumi par vīrusu hepatīta reaktivāciju. Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo fonu un var novest pie smagiem vai letāliem stāvokļiem, kas ārstiem jāņem vērā diferenciāldiagnostikā pacientiem ar nomāktu imunitāti un traucētu nieru funkciju vai neiroloģiskiem simptomiem. Mikofenolskābei ir citostatiska ietekme uz B un T limfocītiem, tādēļ var pieaugt COVID-19 smaguma pakāpe un ir jāapsver atbilstoša klīniska rīcība.

Saņemti ziņojumi par hipogammaglobulinēmiju saistībā ar atkārtotām infekcijām pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem mikofenolāta mofetila nomaiņa uz alternatīvu imūnsupresantu izraisīja IgG koncentrācijas normalizēšanos serumā. Pacientiem, kuri lieto mikofenolāta mofetilu un kuriem attīstās atkārtotas infekcijas, jānosaka imūnglobulīnu līmenis serumā. Ilgstošas, klīniski nozīmīgas hipogammaglobulinēmijas gadījumos jāapsver atbilstoša klīniskā rīcība, ņemot vērā iespējamo mikofenolskābes citostatisko ietekmi uz T un B limfocītiem.

Publicēti ziņojumi par bronhektāžu attīstību pieaugušajiem un bērniem, kuri saņēma mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Dažos no šiem gadījumiem mikofenolāta mofetila nomaiņa uz citu imūnsupresantu izraisīja elpceļu simptomu uzlabošanu. Bronhektāžu risks var būt saistīts ar hipogammaglobulinēmiju vai tiešu iedarbību uz plaušām. Bijuši arī atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību un plaušu fibrozi, no kuriem daži gadījumi bijuši letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās noturīgi plaušu simptomi, piemēram, klepus un elpas trūkums, ieteicams veikt izmeklēšanu.

Asinis un imūnā sistēma

Ja pacients lieto Myclausen, jāvēro, vai neveidojas neitropēnija. Neitropēnijas rašanās var būt saistīta ar Myclausen, citiem vienlaicīgi lietotiem preparātiem, vīrusu infekcijām vai šo apstākļu kombinācijām. Pacientiem, kuri lieto Myclausen, jāpārbauda pilna asinsaina: pirmā mēnesī – katru nedēļu, otrā un trešā mēnesī – 2 reizes mēnesī, un pēc tam – ik mēnesi pirmā ārstēšanās gada laikā. Ja rodas neitropēnija (absolūtais neitrofilu skaits $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), Myclausen lietošanu vajadzētu uz laiku vai pilnīgi pārtraukt.

Ziņots par izolētas sarkano asins šūnu aplāzijas (ISSA) gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar Myclausen kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Mehānisms, ar kādu mikofenolāta mofetils izraisa ISSA, nav zināms. ISSA var izzust, samazinot devu vai pārtraucot ārstēšanu ar Myclausen. Lai līdz minimumam samazinātu transplantāta atgrūšanas risku, Myclausen lietošanas veids jāmaina tikai atbilstoši novērojot transplantātu recipientus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto Myclausen, jāinformē, ka nekavējoties jāziņo par jebkādam infekcijas pazīmēm, neparedzētu zilumu veidošanos, asiņošanu vai jebkādam citām kaulu smadzeņu mazspējas izpausmēm.

Pacienti jābrīdina, ka ārstēšanas laikā ar Myclausen vakcinācija var būt mazāk efektīva, jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Var būt lietderīga vakcinēšana pret gripu. Ārstam jāievēro vietējie norādījumi par vakcinēšanu pret gripu.

Kuņģa un zarnu trakts

Mikofenolāta mofetila lietošana bijusi saistīta ar biežākām blakusparādībām gremošanas sistēmā, tostarp iespējamu čūlu veidošanos kuņģa un zarnu traktā, asiņošanu un perforāciju. Myclausen uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir aktīva nopietna gremošanas trakta slimība.

Mikofenolāta mofetils ir IMFDH (inozīna monofosfāta dehidrogenāzes) inhibitors. Tādēļ to nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu, pārmantotu hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (HGFRT) deficītu, piemēram, ar Leša-Nihana /*Lesch-Nyhan*/ un Kellija-Zigmillera /*Kelley-Seegmiller*/ sindromu.

Mijiedarbība

Kombinētu ārstēšanu ar shēmām, kas satur MPA enterohepātisko recirkulāciju ietekmējošus imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, aizstājot ar citām shēmām, kurām šāda ietekme nepiemīt, piemēram, takrolimu, sirolimu, belataceptu saturošām shēmām, vai otrādi, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt MPA kopējās iedarbības pārmaiņas. Zāles, kas ietekmē MPA enterohepātisko apriti (piemēram, kolestīramīns, antibiotikas) jālieto piesardzīgi, jo var pazemināties Myclausen līmenis plazmā un mazināties tā efektivitāte (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Aizstājot kombinētu ārstēšanu ar citām shēmām (piemēram, ciklosporīnu ar takrolimu, vai otrādi) vai, lai panāktu adekvātu imūnsupresiju pacientiem ar augstu imunoloģisku risku (piemēram, atgrūšanas risku, ārstēšana ar antibiotikām, mijiedarbību izraisošo zāļu pevienošana vai atcelšana), var būt nepieciešams kontrolēt MPA koncentrāciju asinīs.

Myclausen neiesaka lietot kopā ar azatiopriņu, jo to vienlaicīga lietošana nav pēfīta.

Mikofenolāta mofetila mofetila riska/ieguvuma attiecība kombinācijā ar sirolimu nav noskaidrota (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem var būt lielāks blakusparādību, piemēram, noteiktu infekciju (arī citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, kuņģa un zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas risks, nekā gados jaunākiem cilvēkiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Teratogēna iedarbība

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam. Ir ziņots, ka pēc mikofenolāta mofetila iedarbības grūtniecības laikā novēroti spontāni aborti (45-49% gadījumu) un iedzimtas anomālijas (aptuveni 23-27% gadījumu). Tādēļ, ja vien nav pieejama piemērota alternatīva terapija pret transplantāta atgrūšanu, Myclausen lietošana grūtniecības laikā ir kontraindicēta. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par iespējamajiem riskiem un viņām jāievēro 4.6. apakšpunktā sniegtie norādījumi (piemēram, par kontracepcijas metodēm, grūtniecības testiem) pirms Myclausen lietošanas, tās laikā un pēc Myclausen lietošanas pārtraukšanas. Ārstiem jānodrošina, ka sievietes, kuras lieto mikofenolātu, izprot bērna apdraudējuma risku, nepieciešamību izmantot efektīvu kontracepciju un to, ka iespējamās grūtniecības gadījumā nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu)

Tā kā neapstrīdami klīniskie pierādījumi norāda, ka grūtniecības laikā lietots mikofenolāta mofetils rada lielu spontānu abortu un iedzimtu anomāliju risku, jādara viss, lai ārstēšanas laikā nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Myclausen terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Lai līdz minimumam samazinātu kontracepcijas neveiksmes un nejaušas grūtniecības risku, vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem paredzētus ieteikumus par kontracepciju skatīt 4.6. apakšpunktā.

Izglītojošie materiāli

Lai veicinātu pacientu izvairīšanos no augļa pakļaušanas mikofenolāta iedarbībai un papildus informētu par svarīgu drošuma informāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem. Izglītojošie materiāli pievērsīs uzmanību brīdinājumiem par mikofenolāta teratogēno iedarbību, informēs par kontracepcijas lietošanu pirms terapijas uzsākšanas un par grūtniecības testu veikšanas nepieciešamību. Ārstam jānodrošina, ka sievietes ar reproduktīvo potenciālu un, ja nepieciešams, vīriešu dzimuma pacienti ir saņēmuši visu pacientam paredzēto informāciju par teratogēno risku un grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem.

Papildu piesardzība

Pacienti nedrīkst nodot asinis mikofenolāta lietošanas laikā, kā arī vismaz 6 sešas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas. Vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem mikofenolāta lietošanas laikā un 90 dienas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.

Nātrija saturs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aciklovīrs

Lietojot mikofenolāta mofetilu kopā ar aciklovīru, novērota augstāka aciklovīra koncentrācija plazmā, salīdzinot ar aciklovīra atsevišķu lietošanu. MPAG (MPA fenola glikuronīda) farmakokinētika mainās nedaudz (MPAG palielinās par 8 %) un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Tā kā nieru darbības traucējumu gadījumā MPAG koncentrācija, kā arī aciklovīra koncentrācija plazmā ir paaugstināta, iespējams, ka mikofenolāta mofetils un aciklovīrs vai tā priekšsavienojumi, piemēram, valaciklovīrs, konkurē tubulārās sekrēcijas procesā, un tā ietekmē, savukārt, var paaugstināties abu šo zāļu vielu koncentrācija.

Antacīdie līdzekļi un protonu sūkņa inhibitori (PSI)

Gadījumos, kad mikofenolāta mofetils ir lietots vienlaikus ar antacīdajiem līdzekļiem, piemēram, magnija un alumīnija hidroksīdu, un PSI, tostarp lansoprazolu un pantoprazolu, ir novērota MPA iedarbības samazināšanās. Salīdzinot transplantātu atgrūšanas un zaudēšanas sastopamības rādītājus mikofenolāta mofetilu saņēmušajiem pacientiem, kas lieto vai nelieto PSI, nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Šie dati pamato minētās informācijas attiecināšanu uz visiem antacīdajiem līdzekļiem, jo iedarbības samazināšanās, lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar magnija un alumīnija hidroksīdu, bija ievērojami mazāk izteikta nekā lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaicīgi ar PSI.

Zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju (piemēram, kolestamīns, ciklosporīns A, antibiotikas)

Piesardzīgi jālieto zāles, kas ietekmē enterohepātisko recirkulāciju, jo tās var samazināt Myclausen efektivitāti.

Kolestiramīns

Pēc 1,5 g mikofenolāta mofetila vienreizējas perorālas devas lietošanas veseliem cilvēkiem, kuri pirms tam ārstēti ar 4 g kolestiramīna 3 reizes dienā 4 dienas, novēroja MPA AUC samazināšanos par 40 % (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var mazināties Myclausen efektivitāte.

Ciklosporīns A

Mikofenolāta mofetils neietekmē ciklosporīna A (CsA) farmakokinētiskās īpašības. Turpretī, ja pārtrauc vienlaicīgu ārstēšanu ar CsA, paredzama MPA AUC palielināšanās par apmēram 30 %. CsA ietekmē MPA enterohepātisko recirkulāciju, tādēļ ar mikofenolāta mofetilu un CsA ārstētiem pacientiem pēc nieru transplantācijas MPA kopējā iedarbība ir par 30-50 % mazāka nekā pacientiem, kas lieto sirolimu vai belataceptu un līdzīgas mikofenolāta mofetila devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Savukārt, CsA terapiju aizstājot ar kādu no imūnsupresantiem, kas neietekmē MPA enterohepātisko apriti, sagaidāmas MPA kopējās iedarbības pārmaiņas.

Antibiotikas, kas no zarnām eliminē β -glikuronidāzi sintezējošas baktērijas (piemēram, aminoglikozīdi, cefalosporīni, fluorhinoloni un penicilīnu grupas antibiotikas), var ietekmēt MPAG/MPA enterohepātisko cirkulāciju, tādējādi samazinot MPA sistēmisko iedarbību. Pieejama informācija par šādām antibiotikām:

Ciprofloksacīns vai amoksicilīns kopā ar klavulānskābi

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

Koncentrācijas pirms devas lietošanas pārmaiņas var precīzi neatainot vispārējās MPA iedarbības pārmaiņas. Tādēļ gadījumos, kad nav klīnisku pierādījumu par transplantāta darbības traucējumiem, Myclausen deva parasti nav jāmaina. Tomēr nepieciešama rūpīga klīniska novērošana vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā un neilgi pēc ārstēšanas ar antibiotikām.

Norfloksacīns un metronidazols

Veseliem brīvprātīgajiem netika novērota nozīmīga mijiedarbība, lietojot mikofenolāta mofetilu vienlaikus ar norfloksacīnu vai metronidazolu atsevišķi. Tomēr norfloksacīna un metronidazola kombinācija samazināja MPA iedarbību par apmēram 30% pēc vienas mikofenolāta mofetila devas.

Trimetoprimis/sulfametoksazols

Nav novērota ietekme uz MPA biopieejamību.

Glikuronizāciju ietekmējošas zāles (piemēram, izavukonazols, telmisartāns)

Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ietekmē MPA glikuronizāciju, var izmainīties MPA iedarbība, tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Myclausen, ieteicams ievērot piesardzību.

Izavukonazols

Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, novēroja MPA iedarbības (AUC_0) palielināšanos par 35%.

Telmisartāns

Vienlaicīga telmisartāna un mikofenolāta mofetila lietošana izraisīja MPA koncentrācijas samazināšanos par aptuveni 30%. Telmisartāns maina MPA elimināciju, pastiprinot gamma-PPAR (gamma peroksisomu proliferatora aktivētā receptora) ekspresiju, kas, savukārt, izraisa pastiprinātu uridīna difosfāta glikuroniltransferāzes izoformu 1A9 (UGT1A9) ekspresiju un aktivitāti. Salīdzinot tremes biežumu, transplantāta zaudēšanas biežumu vai blakusparādību raksturojumu ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem, kas vienlaikus lietoja telmisartānu vai to nelietoja, nenovēroja nekādas klīniskas farmakokinētiskās savstarpējās zāļu mijiedarbības sekas.

Ganciklovīrs

Atbilstoši pētījumu rezultātiem, kas iegūti lietojot ieteiktās devās vienreizēju perorālu mikofenolāta un intravenozu ganciklovīra devas un zināmo nieru bojājuma ietekmi uz mikofenolāta mofetila un ganciklovīra farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu), var paredzēt, ka šo līdzekļu (tie ir konkurējoši par nieru kanāliņu sekrēcijas mehānismu) vienlaikus lietošana var izraisīt MPAG un ganciklovīra koncentrācijas palielināšanos. Nav paredzamas būtiskas MPA farmakokinētisko īpašību pārmaiņas, Myclausen devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar nieru bojājumu, kas vienlaikus lieto Myclausen un ganciklovīru vai tā priekšsavienojumus, piemēram, valganciklovīru, jāievēro ganciklovīra devu rekomendācijas un pacienti rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Nav novērota vienlaicīgi lietota mikofenolāta mofetila ietekme uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu farmakodinamiku un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Rifampicīns

Pacientiem, kuri nelieto arī ciklosporīnu, vienlaicīga mikofenolāta mofetila un rifampicīna lietošana samazināja MPA iedarbību (AUC_{0-12h}) par 18-70%. Tādēļ, ja zāles tiek lietotas vienlaikus, ieteicams pārbaudīt MPA iedarbības līmeni un atbilstoši pielāgot Myclausen devu, lai saglabātu klīnisko efektivitāti, kad rifampicīns tiek lietots vienlaikus.

Sevelamers

Novērots, ka mikofenolāta mofetila un sevelamera vienlaicīga lietošana samazināja MPA C_{max} un AUC_{0-12h} attiecīgi par 30% un 25% bez jebkādam klīniskām sekām (t.i., transplantāta tremes). Tomēr ieteicams lietot Myclausen vismaz vienu stundu pirms vai trīs stundas pēc sevelamera lietošanas, lai samazinātu ietekmi uz

MPA uzsūkšanos. Nav datu par mikofenolāta mofetila lietošanu vienlaikus ar citiem fosfātu saistītājiem, izņemot sevelameru.

Takrolims

Aknu transplantāta saņēmējiem, kam sākta mikofenolāta mofetila un takrolīma lietošana, takrolīma vienlaikus lietošana būtiski neietekmēja MPA, mikofenolāta mofetila aktīvā metabolīta, AUC un C_{max} . Turpretim pacientiem pēc aknu transplantācijas, kuri saņēma takrolīmu, takrolīma AUC palielinājās par aptuveni 20 %, kad tika lietotas atkārtotas mikofenolāta mofetila devas (1,5 g divreiz dienā). Tomēr pacientiem, kuriem pārstādīta niere, mikofenolāta mofetila neietekmēja takrolīma koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

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

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Iespējamie mijiedarbības veidi

Lietojot probencīdu vienlaikus ar mikofenolāta mofetilu pērtiķiem, MPAG AUC plazmā palielinājās 3 reizes. Tādējādi arī citas zāles, par kurām zināms, ka tās sekretējas nieru kanāliņos, var konkurēt ar MPAG un paaugstināt MPAG vai citu zāļu, kuras pakļautas sekrēcijai nieru kanāliņos, koncentrāciju plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā

Mikofenolāta lietošanas laikā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Myclausen terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un sešas nedēļas pēc tās pārtraukšanas jāizmanto vismaz viena droša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu), ja vien par kontracepcijas metodi nav izvēlēta pilnīga atturēšanās no dzimumdzīves. Vēlams izmantot divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

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

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

Pirms uzsākt Myclausen terapiju, sievietēm reproduktīvā vecumā jābūt diviem negatīviem seruma vai urīna grūtniecības testiem ar jutību vismaz 25 mSV/ml, lai embriju nepakļautu nejausiai mikofenolāta iedarbībai. 8-10 dienas pēc 1. testa ir ieteicams veikt atkārtotu testu. Ja transplantāti ir no mirušiem donoriem un nav iespējams veikt divus testus ar 8-10 dienu starplaiku pirms terapijas sākuma (ņemot vērā transplantējamā orgāna pieejamības laiku), grūtniecības tests jāveic tieši pirms terapijas sākšanas un vēl vienu testu 8-10 dienas vēlāk. Grūtniecības testi jāatkārto, vadoties pēc klīniskas nepieciešamības (piemēram, ja tiek ziņots par pārtraukumu kontracepcijas lietošanā). Visu grūtniecības testu rezultāti jāapspriež ar pacientēm. Pacientes jābrīdina, ka par grūtniecības iestāšanos nekavējoties jāpaziņo savam ārstam.

Mikofenolātam piemīt spēcīga teratogēna iedarbība cilvēkam, un tā iedarbība grūtniecības laikā palielina spontāna aborta un iedzimtu anomāliju risku;

- Par spontāniem abortiem ir ziņots 45-49% grūtnieču, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, salīdzinot ar ziņošanas biežumu 12-33% pacientēm ar norobežotu orgānu transplantātu, kuras bija ārstētas ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu.
- Pamatojoties uz literatūrā pieejamiem ziņojumiem, iedzimtas anomālijas novēroja 23-27% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībās sievietēm ar mikofenolāta mofetila iedarbību grūtniecības laikā (salīdzinot ar aptuveni 2-3% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām kopējā populācijā un aptuveni 4-5% dzīvi dzimušu bērnu dzemdībām norobežotu orgānu transplantātus saņēmušām un ar citiem imūnsupresantiem, nevis mikofenolāta mofetilu, ārstētām pacientēm).

Pēcreģistrācijas periodā, to pacienšu bērniem, kuri grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti Myclausen iedarbībai kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir novērotas iedzīmtas anomālijas, ieskaitot ziņojumus par multiplām anomālijām. Visbiežāk ir ziņots par tādām anomālijām kā:

- ausu anomālijas (piemēram, anomāla ārējās auss forma vai tās trūkums), ārējā dzirdes kanāla atrēzija (vidusauss);
- sejas anomālijas, piemēram, lūpas šķeltne, aukslēju šķeltne, mikrognatija un acu dobumu hipertelorisms;
- acu anomālijas (piemēram, koloboma);
- iedzīmta sirds slimība, piemēram, priekškambaru un kambaru starpsienas defekti;
- pirkstu anomālijas (piemēram, polidaktilija, sindaktilija);
- traheozofageālas anomālijas (piemēram, barības vada atrēzija);
- nervu sistēmas anomālijas, piemēram, *spina bifida*;
- nieru anomālijas.

Ir bijuši arī atsevišķi ziņojumi par tādām anomālijām kā

- mikroftalmija;
- iedzīmtas horoīdā tīklojuma cistas;
- *septum pellucidum* aģenēze;
- ožas nerva aģenēze.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka mikofenolskābe izdalās cilvēka pienā. Tā kā zīdainim, kuru baro ar krūti, var rasties būtiskas mikofenolskābes blakusparādības, Myclausen ir kontraindicētas sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīrieši

Ierobežoti pieejamie klīniskie pierādījumi neuzrāda iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc mikofenolāta mofetila iedarbības uz tēvu.

MPA ir spēcīgs teratogēns. Nav zināms, vai MPA izdalās sēklas šķidrums. Aprēķini, ko pamato dati par dzīvniekiem, norāda, ka maksimālais MPA daudzums, kas varētu nonākt sievietes organismā, ir tik mazs, ka tā iespējamā ietekme ir maz ticama. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka mikofenolāts koncentrācijā, kas tikai nedaudz pārsniedz terapeitisko koncentrāciju cilvēka organismā, ir genotoksisks, tādēļ nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamību, ka būs genotoksiska ietekme uz cilvēka spermatozoīdiem.

Tas nozīmē, ka piesardzības dēļ seksuāli aktīviem vīriešiem un viņu dzimumpartnerēm ir ieteicams vīrieša ārstēšanas laikā un vismaz 90 dienas pēc mikofenolāta mofetila lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi. Vīrieši reproduktīvā vecumā ir jāinformē, un viņiem ar kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem ir jāapspriež iespējamais ar bērna radīšanu saistītais risks.

Fertilitāte

Mikofenolāta mofetils neietekmēja auglību žurku tēviņiem, kam tika lietota perorāla deva līdz 20 mg/kg dienā. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija 2–3 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un 1,3–2 reizes lielāka, nekā lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Pētījumos par auglību un reproduktivitāti žurku mātītēm perorālas devas 4,5 mg/kg dienā lietošana izraisīja augļa koplības (tostarp anoftalmiju, agnātiju un hidrocefāliju) pēcnācēju pirmajā paaudzē, lai gan toksisku ietekmi uz mātītēm nenovēroja. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, atbilda apmēram pusei klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 2 g dienā pacientiem ar transplantētu nieri, un apmēram 0,3 reizes no klīniskās iedarbības, lietojot klīniski ieteikto devu 3 g dienā pacientiem ar transplantētu sirdi. Mātītēm un nākamajām paaudzēm netika pierādīta ietekme uz auglību vai reproduktivitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mikofenolāta mofetils mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Mikofenolāta mofetils var izraisīt miegainību, apjukumu, reiboni, trīci vai hipotensiju, tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un/vai nopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mikofenolāta mofetila lietošanu kombinācijā ar ciklosporīnu un kortikosteroīdiem, bija caureja (līdz 52,6%), leikopēnija (līdz 45,8%), bakteriālas infekcijas (līdz 39,9%) un vemšana (līdz 39,1%). Iegūti arī pierādījumi par atsevišķu veidu infekciju lielāku biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), norādot arī biežumu. Atbilstošā biežuma kategorija katrai nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Tā kā atsevišķu nevēlamo blakusparādību biežums dažādu transplantācijas indikāciju gadījumā būtiski atšķiras, biežums ir norādīts atsevišķi pacientiem, kuriem transplantēta niere, aknas un sirds.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Biežums	Biežums
Infekcijas un infestācijas			
Bakteriālas infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sēnīšu infekcijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Protozoju infekcijas	Retāk	Retāk	Retāk
Vīrusu infekcijas	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkrizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipi)			
Labdabīgs ādas jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Limfoma	Retāk	Retāk	Retāk
Limfoproliferatīvi traucējumi	Retāk	Retāk	Retāk
Jaunveidojums	Bieži	Bieži	Bieži
Ādas vēzis	Bieži	Retāk	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija	Retāk	Retāk	Retāk
Kaulu smadzeņu mazspēja	Retāk	Retāk	Retāk
Ekhimoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Leikocitoze	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Leikopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pancitopēnija	Bieži	Bieži	Retāk
Pseudolimfoma	Retāk	Retāk	Bieži
Trombocitopēnija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Acidoze	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperholesterinēmija	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperkaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hiperlipidēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Hipokalcēmija	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hipokaliēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipomagnēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Hiperurikēmija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Podagra	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Samazināta ķermeņa masa	Bieži	Bieži	Bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija			
	Biežums	Biežums	Biežums
Psihiskie traucējumi			
Apjukums	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Depresija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Bezmiegs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Uzbudinājums	Retāk	Bieži	Ļoti bieži
Trauksme	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Patoloģiska domāšana	Retāk	Bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
Reibonis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipertoniya	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Parestēzijas	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Miegainība	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Trīce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krampji	Bieži	Bieži	Bieži
Disgeizija	Retāk	Retāk	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
Tahikardija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipertensija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hipotensija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Limfocēle	Retāk	Retāk	Retāk
Venoza tromboze	Bieži	Bieži	Bieži
Vazodilatācija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Bronhektāzes	Retāk	Retāk	Retāk
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Aizdusa	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Izsvīdums pleiras telpā	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Plaušu fibroze	Ļoti reti	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Vēdera izplešanās	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Kolīts	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ezofagīts	Bieži	Bieži	Bieži
Erukācija	Retāk	Retāk	Bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija			
	Biežums	Biežums	Biežums
Meteorisms	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Gastrīts	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži	Bieži	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta čūla	Bieži	Bieži	Bieži
Gingivāla hiperplāzija	Bieži	Bieži	Bieži
Ileuss	Bieži	Bieži	Bieži
Mutes čūlas	Bieži	Bieži	Bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Bieži	Retāk
Stomatīts	Bieži	Bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība	Retāk	Bieži	Bieži
Hipogammaglobulinēmija	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hepatīts	Bieži	Ļoti bieži	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Dzelte	Retāk	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Akne	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Alopēcija	Bieži	Bieži	Bieži
Izsitumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ādas hipertrofija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Artralģija	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Muskuļu vājums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	Retāk	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Hematūrija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieru darbības traucējumi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA)	Nieres transplantāts	Aknas transplantāts	Sirds transplantāts
Orgānu sistēmu klasifikācija			
	Biežums	Biežums	Biežums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drebuļi	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Tūska	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Trūce	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vājums	Bieži	Bieži	Bieži
Sāpes	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts <i>de novo</i> iekaisuma sindroms	Retāk	Retāk	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgi jaunveidojumi

Ja pacienti saņem imūnsupresīvu terapiju, kas satur zāļu kombinācijas, to vidū mikofenolāta mofetilu, viņi ir pakļauti palielinātam limfomu vai citu ļaundabīgu veidojumu, īpaši ādā, attīstības riskam (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīs gadu dati par drošumu pacientiem ar pārstādītu nieri vai sirdi neliecina par negaidītām ļaundabīgu jaunveidojumu rašanās biežuma pārmaiņām salīdzinājumā ar viena gada datiem. Pacientus ar pārstādītām aknām novēroja vismaz 1 gadu, bet mazāk nekā 3 gadus.

Infekcijas

Visiem ar imūnsupresantiem ārstētajiem pacientiem ir paaugstināts bakteriālu, vīrusu un sēnīšu infekciju (kas dažos gadījumos var beigties letāli), tai skaitā oportunistisku patogēnu un latentu vīrusu reaktivācijas izraisītu infekciju risks. Risks paaugstinās līdz ar kopējo imūnsupresīvo slodzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nopietnākās infekcijas bija sepse, peritonīts, meningīts, endokardīts, tuberkuloze un atipisku mikobaktēriju infekcija. Pacienti, kuri lietoja mikofenolāta mofetilu (2 g vai 3 g dienā) kopā ar citiem imūnsupresantiem kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi un aknām, kas novēroti vismaz 1 gadu, visbiežāk novērotās oportunistiskās infekcijas ir ādas un gļotādas kandidu infekcija, CMV virēmija/sindroms un Herpes simplex infekcija. Pacientu ar CMV virēmiju/sindromu attiecība bija 13,5%. Arī imūnsupresantiem, tai skaitā ar mikofenolāta mofetilu ārstētajiem pacientiem ziņots par BK vīrusa izraisītas nefropātijas gadījumiem, kā arī par JC vīrusa izraisītas progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) gadījumiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Citopēnija, tai skaitā leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija un pancitopēnija, ir zināms ar mikofenolāta mofetila lietošanu saistīts risks, un tas var izraisīt vai veicināt infekciju un asiņošanas rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par agranulocitozi un neitropēniju; tādēļ pacientus, kuri lieto mikofenolāta mofetilu, ieteicams regulāri kontrolēt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Saņemti ziņojumi par dažos gadījumos letālu aplastisku anēmiju un kaulu smadzeņu mazspēju ar mikofenolāta mofetilu ārstētiem pacientiem. Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, aprakstīti izolētas sarkanās rindas šūnu aplāzijas (ISŠA) gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu, novēroti atsevišķi patoloģiskas neitrofilo leukocītu morfoloģijas gadījumi, tai skaitā iegūta Pelger-Huet patoloģija. Šīs izmaiņas nav saistītas ar neitrofilo leukocītu darbības traucējumiem. Šīs izmaiņas var izraisīt neitrofilo leukocītu nobriešanas „nobīdi pa kreisi” hematoloģiskos izmeklējumos, kas pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā tiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu, kļūdaini var tikt interpretēti kā infekcijas pazīmes.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nopietnākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija čūlu veidošanās un asiņošana, kas ir zināmi ar mikofenolāta mofetilu saistīti riski. Pivotalos klīniskajos pētījumos bieži ziņots par mutes, barības vada, kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas un zarnu čūlām, kuru komplikācija bieži ir bijusi asiņošana, kā arī par hematemēzi, melēnu un gastrītu un kolīta hemorāģiskām formām. Taču biežākie kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi bija caureja, slikta dūša un vemšana. Endoskopiski izmeklējot pacientus, kuriem ir ar mikofenolāta mofetilu saistīta caureja, atklāti atsevišķi zarnu bārkstiņu atrofijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā angioneirotisko tūsku un anafilaktiskām reakcijām.

Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Pacientēm, kuras bijušas pakļautas mikofenolāta mofetila iedarbībai, ir aprakstīti spontānu abortu gadījumi, galvenokārt grūtniecības pirmajā trimestrī, skatīt 4.6. apakšpunktu.

Iedzimtas slimības

Pēcreģistrācijas periodā bērniem, kuru vecāki ir bijuši pakļauti mikofenolāta mofetilam un citu imūnsupresantu kombināciju iedarbībai, ir novērotas iedzimtas anomālijas, skatīt 4.6. apakšpunktu.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Novēroti atsevišķi intersticiālas plaušu slimības un plaušu fibrozes gadījumi, no kuriem daži bijuši letāli pacientiem, kuri ārstēti ar mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Saņemti arī ziņojumi par bronhektāzēm bērniem un pieaugušajiem.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem, ir ziņots par hipogammaglobulinēmiju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Pivotalajos pētījumos ļoti bieži ziņots par tūsku, tai skaitā par perifēru, sejas un sēklinieku maisiņu tūsku. Ļoti bieži ziņots arī par skeleta muskuļu sāpēm, piemēram, par mialģiju, un par kakla un muguras sāpēm.

Pēcreģistrācijas periodā ar purīna sintēzes inhibitoru lietošanu saistīts akūts *de novo* iekaisuma sindroms ir aprakstīts kā paradoksāla ar mikofenolāta mofetila un mikofenolskābes lietošanu saistīta iekaisīga reakcija, kam raksturīgs drudzis, atralģija, artrīts, muskuļu sāpes un iekaisuma marķieru līmeņa paaugstināšanās. Literatūrā publicētajos gadījumu aprakstos ziņots par strauju stāvokļa uzlabošanos pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 92 bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuri saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila iekšķīgi divreiz dienā, novēroto blakusparādību veids un biežums kopumā bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 1 g mikofenolāta mofetila divreiz dienā. Tomēr sekojošas ar terapiju saistītas blakusparādības biežāk novērotas bērnu populācijā, galvenokārt bērniem līdz 6 gadu vecumam, salīdzinot ar pieaugušajiem, bija caureja, sepse, leikopēnija, anēmija un infekcijas.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) kopumā imūnsupresijas dēļ var būt palielināts blakusparādību risks. Gados vecākiem pacientiem, kuri saņem mikofenolāta mofetilu kombinētas imūnsupresīvas shēmas ietvaros, var būt palielināts noteiktu infekciju (to vidū citomegalovīrusa invazīvas audu slimības) un, iespējams, gastrointestinālas asiņošanas un plaušu tūskas risks salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi par mikofenolāta mofetila pārdozēšanas gadījumiem saņemti klīniskos pētījumos un pēc reģistrācijas lietošanas laikā. Daudzos no šiem gadījumiem netika ziņots par blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumos, kad tika ziņots par blakusparādībām, gadījumi atbilst zināmam zāļu drošuma aprakstam.

Paredzams, ka mikofenolāta mofetila pārdozēšana iespējams varētu radīt imūnās sistēmas pārmērīgu nomākumu un paaugstināt uzņēmību pret infekcijām un kaulu smadzeņu nomākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja attīstās neitropēnija, Myclausen lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav paredzams, ka ar hemodialīzes palīdzību tiks izvadīts klīniski nozīmīgs MPA vai MPAG daudzums. Žultsskābes sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, var izvadīt MPA, samazinot zāļu atkārtotu enterohepātisko apriti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīva viela, ATĶ kods: L04AA06

Darbības mehānisms

Mikofenolāta mofetils ir MPA 2–morfolīn–etilēsteris. MPA ir selektīvs, nekonkurējošs un atgriezenisks IMFDH inhibitors, un tādēļ kavē *de novo* guanozīna nukleotīda sintēzes gaitu, neiekļaujoties DNS. Tā kā T un B limfocītu proliferācija ir īpaši atkarīga no purīnu sintēzes *de novo*, bet citas šūnas var izmantot papildus proliferācijas veidus, MPA piemīt lielāks citostatisks efekts pret limfocītiem, nekā pret citām šūnām.

Papildus IMFDH inhibīcijai, kuras dēļ samazinās limfocītu skaits, MPA ietekmē arī šūnu kontrolpunktus, kas atbild par limfocītu metabolisma programmēšanu. Izmantojot cilvēka CD4+ T šūnas, ir pierādīts, ka MPA pārslēdz transkripcijas procesus limfocītos no proliferācijas stāvokļa uz kataboliskajiem procesiem, kas ir būtiski metabolismam un izdzīvošanai, tāpēc iestājas T šūnu anergisks stāvoklis, un šūnas pārstāj reaģēt uz savu specifisko antigēnu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot iekšķīgi, mikofenolāta mofetils ātri un plaši uzsūcas un notiek pilnīga tā presistēmiska metabolizēšanās par aktīvu metabolītu – MPA. Pēc akūtas tremes supresijas pacientiem ar transplantētu nieri pierādīts, ka mikofenolāta mofetila imūnsupresīvā darbība korelē ar MPA koncentrāciju. Pēc MPA AUC, iekšķīgi lietota mikofenolāta mofetila vidējā bioloģiskā pieejamība ir 94 %, salīdzinot ar *i/v* lietotu mikofenolāta mofetilu. Uzturs neietekmē mikofenolāta mofetila uzsūkšanās apjomu (MPA AUC), ja pacientiem ar pārstādītu nieri lietoti 1,5 g divreiz dienā. Bet MPA C_{max} uztura klātbūtnē samazinājās par 40 %. Mikofenolāta mofetils pēc tā perorālas ievadīšanas nav nosakāms sistēmiskā asinsritē – plazmā.

Izkliede

Enterohepātiskās recirkulācijas dēļ MPA sekundāru koncentrācijas palielināšanos plazmā parasti

novēroja aptuveni 6-12 h pēc zāļu lietošanas. MPA AUC samazināšanās par apmēram 40 % saistīta ar kolestiramīna vienlaikus lietošanu (4 g 3 reizes dienā), kas norāda, ka notiek ievērojama enterohepātiskā recirkulācija.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā 97 % MPA saistās ar plazmas albumīnu.

Agrīnā pēctransplantācijas periodā (< 40 dienas pēc transplantācijas) pacientiem ar transplantētu nieri, sirdi vai aknām MPA AUC bija par aptuveni 30% mazāks, un C_{max} bija par aptuveni 40% zemāka, salīdzinot ar vēlinu pēctransplantācijas periodu (3–6 mēneši pēc transplantācijas).

Biotransformācija

MPA galvenokārt metabolizē glikuroniltransferāze (UGT1A9 izoforma), veidojot neaktīvu MPA fenolglikuronīdu (MPAG). *In vivo* enterohepātiskā recirkulācijā MPAG tiek atkal pārveidots par brīvu MPA. Nelielā daudzumā veidojas arī acilglikuronīds (AcMPAG). AcMPAG ir farmakoloģiski aktīvs, un uzskata, ka tas izraisa dažas mikofenolāta mofetila blakusparādības (caureju, leukopēniju).

Eliminācija

Neliels daudzums vielas (< 1 % devas) MPA veidā izdalās urīnā. Iekšķīga lietošana izraisīja pilnīgu ar radioizotopiem iezīmētā mikofenolāta mofetila izdalīšanos, 93 % lietotās devas izdaloties urīnā un 6 % - izkārnījumos. Lielākā daļa no lietotās devas (ap 87 %) izdalījās ar urīnu MPAG veidā.

Klīniski nozīmīgā koncentrācijā MPA un MPAG nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr, ja ir augsta MPAG koncentrācija plazmā (> 100 µg/ml), tiek izvadīts neliels MPAG daudzums.

Ietekmējot zāļu enterohepātisko recirkulāciju, žultsskābju sekvestranti, piemēram, kolestiramīns, samazina MPA AUC (skatīt 4.9. apakšpunktu).

MPA izvadīšana atkarīga no vairākiem transportproteīniem. MPA izvadīšanā piedalās organisko anjonu transporta polipeptīdi (OATP) un ar multirezistenci saistītais proteīns 2 (*multidrug resistance-associated protein 2*; MRP2); OATP izoformas, MRP2 un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*; BCRP) ir transportproteīni, kas piedalās glikuronīdu izvadīšanā ar žulti. Arī ar multirezistenci saistītais proteīns 1 (*multidrug resistance protein 1*; MDR1) spēj transportēt MPA, taču tas šķietami iesaistīts tikai uzsūkšanās procesā. Nierē MPA un tās metabolīti spēcīgi mijiedarbojas ar nieru organisko anjonu transportproteīniem.

Enterohepātiskā recirkulācija traucē precīzi noteikt MPA izvadīšanas rādītājus; iespējams norādīt tikai šķietamas vērtības. Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar autoimūnu slimību aptuvenās klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,6 l/h un 8,27 l/h, un novērotais eliminācijas pusperiods bija 17 h. Pacientiem ar transplantētiem orgāniem vidējās klīrensa vērtības bija augstākas (diapazons: 11,9-34,9 l/h), bet eliminācijas pusperiods vidēji bija īsāks (5-11 h), un vērtības tikai nedaudz atšķīrās pacientiem ar transplantētu nieri, aknām vai sirdi. Individuāliem pacientiem šie eliminācijas rādītāji atšķiras atkarībā no vienlaicīgas ārstēšanas ar citiem imūnsupresantiem, laika pēc transplantācijas, albumīna koncentrācijas plazmā un nieru darbības. Šie faktori ļauj saprast, kāpēc novērojama samazināta iedarbība, ja mikofenolāta mofetila tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu) un kāpēc koncentrācijai plazmā ir tendence laika gaitā paaugstināties, salīdzinot ar to, kas novērota uzreiz pēc transplantācijas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas devas pētījumos (6 pētāmie grupā), indivīdiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem (glomerulāras filtrācijas ātrums < 25 ml/min/1,73 m²) MPA vidējais AUC plazmā bija par 28-75 % lielāks nekā normāliem, veseliem indivīdiem vai indivīdiem ar vieglākas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Pēc vienreizējas devas MPAG AUC bija 3-6 reizes lielāks indivīdiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem nekā indivīdiem ar maz izteiktiem nieru darbības traucējumiem vai veseliem indivīdiem, saskaņā ar zināmo MPAG izvadīšanu caur nierēm. Pētījumi ar mikofenolāta mofetila daudzkārtējām devām pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem netika veikti. Dati par pacientiem ar smagas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem pēc sirds vai aknu transplantēšanas nav pieejami.

Aizkavēta pārstādītās nieres darbība

Pacientiem pēc transplantācijas ar aizkavētu transplantāta funkciju vidējais MPA AUC (0-12 h) bija līdzīgs datiem, kurus novēroja pacientiem pēc transplantācijas bez novēlotas transplantāta darbības. MPAG vidējais AUC_{0-12 h} līmenis plazmā bija 2-3 reizes lielāks nekā pacientiem pēc transplantācijas ar neaizkavētu transplantāta funkciju. Pacientiem ar aizkavētu pārstādītās nieres darbību īslaicīgi var paaugstināties MPA nesaistītā frakcija un koncentrācija plazmā. Myclausen deva nav jākorrigē.

Aknu darbības traucējumi

Brīvprātīgiem pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi parenhimatoza aknu slimība relatīvi neietekmēja aknu MPA glikuronizācijas procesu. Aknu slimības ietekme uz šiem procesiem, iespējams, ir atkarīga no īpašas slimības formas. Aknu slimību gadījumos, kuros pārsvarā ir biliāri traucējumi, piemēram, primāra biliāra ciroze, ietekme var būt citāda.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie raksturlielumi tika vērtēti 49 bērniem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ar pārstādītu nieri, kas saņēma 600 mg/m² mikofenolāta mofetila divreiz dienā iekšķīgi. Lietojot šādu devu, tika sasniegti tādi paši MPA AUC raksturlielumi gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā kā pieaugušiem pacientiem ar pārstādītu nieri, kas saņem mikofenolāta mofetilu 1 g devā divreiz dienā. Gan agrīnā, gan vēlīnā pēctransplantācijas periodā MPA AUC raksturlielumi visās vecuma grupās bija līdzīgi.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jaunākiem transplantācijas pacientiem nav atklātas mikofenolāta mofetila un tā metabolītu farmakokinētikas izmaiņas.

Pacienti, kuri lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus

Pētījumā, kurā piedalījās 18 sievietes bez pārstādītiem orgāniem (nelietoja citus imūnsupresantus) 3 menstruālos ciklos pēc kārtas, par mikofenolāta mofetila (1 g divreiz dienā) lietošanu vienlaikus ar kombinētiem iekšķīgiem kontraceptīviem līdzekļiem, kuru sastāvā ir etinilestradiols (0,02-0,04 mg) un levonoregestrels (0,05-0,20 mg), dezogestrels (0,15 mg) vai gestodēns (0,05-0,10 mg), nenovēroja klīniski nozīmīgu mikofenolāta mofetila ietekmi uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu ovulāciju nomācošo darbību. LH, FSH un progesterona līmenis serumā netika nozīmīgi ietekmēts. Vienlaicīgi lietojot mikofenolāta mofetila perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētika netika ietekmēta klīniski nozīmīgā pakāpē (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentālos modeļos mikofenolāta mofetilam netika atklāta tumorogēna darbība. Augstākā deva, kuru pārbaudīja kancerogēneses pētījumos ar dzīvniekiem, radīja aptuveni 2-3 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc nieru transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 2 g dienā un 1,3-2 reizes lielāku sistēmisku iedarbību (AUC vai C_{max}) par to, kāda novērota pacientiem pēc sirds transplantācijas, kas lietoja klīniski ieteikto devu – 3 g dienā.

Divos genotoksicitātes testos (*in vitro* peļu limfomas testā un *in vivo* peļu kaulu smadzeņu kodoliņu testā) tika konstatēta mikofenolāta mofetila spēja izraisīt hromosomu aberācijas. Šo iedarbību varētu saistīt ar farmakodinamisko darbības veidu, t. i., nukleotīdu sintēzes nomākšanu jutīgās šūnās. Citos *in vitro* testos par gēnu mutāciju noteikšanu netika novērota genotoksiska darbība.

Teratogenitātes pētījumos žurkām un trušiem, augļa uzsūkšanās un kroplības žurkām radās pēc 6 mg/kg⁻¹ dienā⁻¹ lietošanas (tostarp anoftalmija, agnātija un hidrocefālija) un trušiem pēc 90 mg/kg/ dienā lietošanas (tostarp sirds un asinsvadu un nieru patoloģijas, piemēram, ektopiska sirds un nieres, diafragmāla un nabas trūce) gadījumos, ja mātītēm neradās toksiska ietekme. Sistēmiskā iedarbība, lietojot šādu devu, bija aptuveni tāda pati vai mazāk nekā 0,5 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas un aptuveni 0,3 reizes lielāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 3 g dienā pacientiem pēc sirds

transplantācijas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Toksikoloģiskos pētījumos ar mikofenolāta mofetilu žurkām, pelēm, suņiem un pērtiķiem primārs bojājums radās asinsrades un limfātiskā sistēmā. Šī ietekme radās pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot klīniski ieteikto devu – 2 g dienā pacientiem pēc nieru transplantācijas. Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi novēroti suņiem pēc sistēmiskas iedarbības, kas bija vienāda vai mazāka par klīnisko iedarbību, lietojot ieteiktās devas. Kuņģa-zarnu trakta un nieru darbības traucējumi vienlaikus ar dehidrāciju novēroti arī pērtiķiem, kas lietoja augstāko noteikto devu (sistēmiska ietekme vienāda vai lielāka par klīnisko iedarbību). Mikofenolāta mofetila toksicitātes profilam ārpus klīniskas atbilst klīniskos pētījumos cilvēkam novērotas blakusparādības, kas pašreiz sniedz pacientu populācijai būtiskus drošuma datus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

preželatinizēta ciete (kukurūzas),
nātrija kroskarmeloze,
povidons (K-30),
magnija stearāts.

Kapsulas apvalks

želatīns,
titāna dioksīds (E 171).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH-alumīnija blisteri, kuri satur 10 cietās kapsulas.

Katrā kastītē ir 100 vai 300 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin
Vācija
Tālr.: 0049 (0)30 744 60 12
Fakss: 0049 (0)30 744 60 41

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/647/003-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 7. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EKEFTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams.

- Riska mazināšanas papildpasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas un grūtniecības nepieļaušanas anketas saturu un formātu, kā arī par komunikācijas un materiālu izplatīšanas veidiem un citiem saistītajiem jautājumiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir nodrošināt, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti apzinās teratogenitāti un mutagenitāti, grūtniecības testu nepieciešamību pirms Myclausen lietošanas sākšanas, kontracepcijas līdzekļu izmantošanas nepieciešamību gan vīriešiem, gan sievietēm, un to, kā rīkoties, ja Myclausen terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū tiek izplatīts Myclausen, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri pacientiem varētu izrakstīt Myclausen tiek piegādāti šādi izglītojošie materiāli:

- izglītojošs materiāls ārstiem ;
- pacientu informācijas paka.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā izglītojošā materiālā jāiekļauj:

- zāļu aprakstu;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem.

Pacientu informācijas pakā jāiekļauj:

- lietošanas instrukciju;
- norādījumi pacientiem.

Izglītojošie materiāli jāievieš četru mēnešu laikā pēc šīs procedūras beigām, un tiem ir jāsaturs šādi galvenie elementi:

Jānodrošina atsevišķi veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem paredzēti norādījumi. Pacientiem paredzētajos materiālos attiecīgi jānošķir informācija vīriešiem un informācija sievietēm. Norādījumos jāiekļauj šāda informācija:

- katra norādījuma ievadā lasītājam paskaidros, ka šo norādījumu mērķis ir informēt par to, ka jāizvairās pakļaut augli šo zāļu iedarbībai, un kāsamazināt ar mikofenolāta mofetila lietošanu iedzimto defektu un spontāno abortu risku. Tiks paskaidrots, ka, lai gan šie norādījumi ir ļoti svarīgi, tajos nav sniegta pilna informācija par mikofenolāta mofetilu, un ka rūpīgi jāizlasa arī zālēm pievienotais zāļu apraksts (ZA) (veselības aprūpes speciālistiem) un lietošanas instrukcija (pacientiem);
- pamatinformācija par mikofenolāta mofetila teratogenitāti un mutagenitāti cilvēkam. Šajā sadaļā tiks sniegta svarīga pamatinformācija par mikofenolāta mofetila teratogenitāti un mutagenitāti. Tā, saskaņā ar ZA minētajiem datiem, informēs par riska veidu un pakāpi. Šajā sadaļā sniegtā informācija ļaus pareizāk saprast risku un pamatos grūtniecības nepieļaušanas pasākumu nepieciešamību. Norādījumos jāiekļauj informācija, ka pacientiem nav atļauts šīs zāles nodot jebkurai citai personai;
- pacientu konsultēšana: šajā sadaļā uzsvers rūpīga un nepārtraukta dialoga starp pacientu un veselības aprūpes speciālista nepieciešamību par mikofenolāta mofetila radīto risku grūtniecībai un attiecīgu riska mazināšanas stratēģiju, arī citu zāļu izvēli, ja tā ir iespējama. Tiks uzsverta nepieciešamība plānot grūtniecību;
- nepieciešamība izvairīties no augļa pakļaušanas zāļu iedarbībai: norādījumi par kontracepciju pacientiem ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas ar mikofenolāta mofetilu, tās laikā un pēc terapijas kursa beigām. Tiks izskaidrotas kontracepcijas prasības dzimumaktīviem vīriešiem (arī pēc vazektomijas) un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu. Tiks norādīts uz nepieciešamību pirms mikofenolāta mofetila lietošanas, tās laikā un pēc ārstēšanas izmantot kontracepcijas līdzekļus, kā arī sniegta nepārprotama informācija par kontracepcijas līdzekļu izmantošanas turpināšanu pēc ārstēšanas beigām.

Turklāt sievietēm paredzētajā informācijā jābūt izskaidrotām prasībām attiecībā uz grūtniecības testu nepieciešamību pirms ārstēšanas ar mikofenolāta mofetilu un tās laikā, arī ieteikumam par diviem negatīviem grūtniecības testa rezultātiem pirms terapijas sākšanas, kā arī norādījumiem par šo testu veikšanas laiku. Tiks izskaidrota arī nepieciešamība ārstēšanas laikā veikt nākamās grūtniecības testus.

- ieteikums pacientiem terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nekļūt par asins donoriem. Turklāt vīriešiem terapijas laikā un 90 dienas pēc mikofenolāta lietošanas pārtraukšanas nav atļauts kļūt par spermas donoriem.
- ieteikums par rīcību gadījumos, kad mikofenolāta mofetila lietošanas laikā vai drīz pēc tās beigām ir iestājusies grūtniecība vai ir aizdomas par tās iestāšanos. Pacienti tiks informēti, ka viņiem nav jāpārtrauc mikofenolāta mofetila lietošana, bet gan nekavējoties jāsaņemas ar savu ārstu. Tiks paskaidrots, ka katrā konkrētajā gadījumā pareiza rīcība tiks noteikta, pamatojoties uz individuālās ieguvuma un riska attiecības novērtējumu un ārstējošā ārsta un pacientes konsultāciju rezultātiem.

Turklāt četrus mēnešus pēc šīs procedūras pabeigšanas ar nacionālo kompetento iestādi tiks saskaņota un izplatīta grūtniecības novērojuma anketa ar jautājumiem par zāļu iedarbību grūtniecības laikā (arī to lietošanas laiku un devām), terapijas ilgumu pirms grūtniecības un tās laikā, citu zāļu vienlaicīgu lietošanu, zināmo teratogenitātes risku un pilnīgu informāciju par iedzimtajām anomālijām.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes
Mikofenolāta mofetils (mycophenolate mofetil)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myclausen apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.
Tabletes nedrīkst lauzt vai sasmalcināt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/647/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myclausen 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes
Mikofenolāta mofetils (mycophenolate mofetil)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 500 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

150 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myclausen apvalkotās tabletes jālieto uzmanīgi.
Tabletes nedrīkst lauzt vai sasmalcināt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/647/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myclausen 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

FOLIJAS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes
Mikofenolāta mofetils (mycophenolate mofetil)

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Passauer Pharma GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 250 mg cietās kapsulas
Mikofenolāta mofetils (mycophenolate mofetil)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir 250 mg mikofenolāta mofetila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 cietās kapsulas
300 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Myclausen kapsulas jālieto uzmanīgi.
Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, kā arī neieelpojiet kapsulās esošo pulveri un nepieļaujiet tā saskari ar ādu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/647/003 (100 cietās kapsulas)
EU/1/10/647/004 (300 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Myclausen 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

FOLIJAS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myclausen 250 mg cietās kapsulas
Mikofenolāta mofetils (mycophenolate mofetil)

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Passauer Pharma GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes Mycophenolate mofetil (mikofenolāta mofetils)

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Myclausen un kādam nolūkam to lieto

Myclausen satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

Myclausen lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

Myclausen jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Myclausen lietošanas

BRĪDINĀJUMS

Mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Nelietojiet Myclausen šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums iestājusies grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);
- ja barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet šīs zāles. Ja Jums rodas šaubas, pirms Myclausen lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Myclausen terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos:

- ja esat vecāks par 65 gadiem, jo, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem, Jums var būt palielināts nevēlamu blakusparādību, piemēram, noteiktu vīrusu infekciju, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un plaušu tūskas, risks;
- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto Myclausen.
- ja Jums ir pārmantots enzīmu deficīts, piemēram, Leša-Nīhana vai Kellija-Zigmillera sindroms.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms Myclausen terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Saules staru iedarbība

Myclausen vājina organisma aizsargspējas. Līdz ar to ir palielināts ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem vecumā līdz 2 gadiem, jo, pamatojoties uz ierobežotiem drošuma un efektivitātes datiem šajā vecuma grupā, ieteikumus par devām nevar sniegt.

Citas zāles un Myclausen

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes ieskaitot, augu izcelsmes zāles. Tas ir nepieciešams, jo Myclausen var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt Myclausen iedarbību.

Pirms Myclausen lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādu no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību (tiek lietotas pēc transplantācijas operācijas);
- kolestiramīns (zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotikas, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai);
- antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori (zāles, kas neitralizē kuņģa skābi kuņģa darbības traucējumu gadījumos);
- fosfātu saistītāji (zāles, ko lieto cilvēki ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs)
- antibiotikas (zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- isavukonazols (zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
- telmisartāns (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Vakcīnas

Ja Myclausen lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

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

Myclausen kopā ar uzturu un dzērienu

Myclausen lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto Myclausen

Ja Jūs esat sievietē un Jums var būt grūtniecība, Myclausen lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, tostarp šādos gadījumos:

- pirms Jūs sākat lietot Myclausen;
- nepārtraukti Myclausen lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc Myclausen terapijas pārtraukšanas.

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

Jums nevar iestāties grūtniecība, ja kāds no zemāk norādītajiem stāvokļiem attiecas uz Jums:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušās tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcas vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespējamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto Myclausen

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc Myclausen lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamus riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreizi, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvu kontracepcijas metožu lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot Myclausen.

Grūtniecība

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltni) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

- **Ja Jūs esiet grūtniece, Myclausen lietot nedrīkst.** Tas ir tādēļ, ka Myclausen var būt par iemeslu **Barošana ar krūti**

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Myclausen mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

Myclausen satur nātriju

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

3. Kā lietot Myclausen

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Myclausen lietot

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par parastajām devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

Nieru transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 4 tabletes (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 2 tabletes no rīta un 2 tabletes vakarā.

Bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa masu (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai “m²”). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 6 tabletes (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par Myclausen lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

Aknu transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā Myclausen deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsit spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 6 tabletes (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 3 tabletes no rīta un 3 tabletes vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par Myclausen lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

Kā lietot Myclausen

- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Nesalauziet un nesaspiediet tabletes.

Ja esat lietojis Myclausen vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Myclausen nekā noteikts, informējiet par to savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Rīkojieties tā arī tajā gadījumā, ja kāds cits ir nejauši lietojis šīs zāles. Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Myclausen

Ja esat aizmirsis lietot zāles, iedzeriet tās tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet lietošanu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Myclausen

Nepārtrauciet Myclausen lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība:

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

Bieži sastopami traucējumi

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes;

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem var rasties dažādas blakusparādības, piemēram, caureja, infekcijas, samazināts balto un sarkano asins šūnu skaits.

Infekciju apkarošana

Myclausen vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto Myclausen, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējas blakusparādības

Jums var būt vispārējas blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- asins piejaukums urīnā.

Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram:

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, greimošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas traucējumi, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, paātrināta sirdsdarbība un asinsvadu paplašināšanās.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, ko var radīt bronhektāzes (slimība, kurai raksturīga patoloģiska elpceļu paplašināšanās) vai plaušu fibroze (rētaudu veidošanās plaušās). Konsultējieties ar ārstu, ja Jums parādās pastāvīgs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citi traucējumi, piemēram:

- ķermeņa masas zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Myclausen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc apzīmējuma Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Myclausen satur

Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils.

Katras tabletes sastāvā ir 500 mg mikofenolāta mofetila.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze, povidons (K-30), nātrija kroskarmeloze, magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts), titāna dioksīds (E 171), makrogols 3000, talks.

Myclausen ārējais izskats un iepakojums

Baltas apaļas apvalkotās tabletes.

Myclausen 500 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH-alumīnija blisteros, kuri satur 10 tabletes. Katrā kastītē ir 50 vai 150 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vācija

Ražotājs

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Myclausen 250 mg cietās kapsulas Mycophenolate mofetil (mikofenolāta mofetils)

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Myclausen un kādam nolūkam to lieto

Jums izrakstīto zāļu pilns nosaukums ir Myclausen 250 mg cietās kapsulas.

- Šajā lietošanas instrukcijā tiek lietots saīsinātais nosaukums Myclausen.

Myclausen satur mikofenolāta mofetilu.

- Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem.

Myclausen lieto, lai novērstu šādu transplantēto orgānu atgrūšanu:

- nieres, sirds vai aknas.

Myclausen jālieto kopā ar citām zālēm:

- ciklosporīnu un kortikosteroīdiem.
- kortikosteroīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Myclausen lietošanas

BRĪDINĀJUMS

Mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu. Ja Jūs esat sieviete, kurai ir iespējama grūtniecība, Jums jābūt negatīvam grūtniecības testam pirms ārstēšanas uzsākšanas un Jums jāievēro ārsta norādījumi par kontracepciju.

Ārsts Jūs konsultēs un nodrošinās ar rakstisku informāciju, īpaši par mikofenolāta iedarbību uz nedzimušajiem bērniem. Rūpīgi izlasiet šo informāciju un sekojiet norādījumiem.

Pirms mikofenolāta lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jūs pilnībā nesaprotiet šos norādījumus, lai saņemtu atkārtotu skaidrojumu. Papildu informāciju skatīt turpmāk šajā apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un „Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Nelietojiet Myclausen šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, kurai varētu būt grūtniecība, un Jums nav negatīvs grūtniecības tests pirms zāļu lietošanas, jo mikofenolāts izraisa iedzimtus defektus un spontāno abortu;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;
- ja nelietojat efektīvu kontracepciju (skatīt „Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti”);

- ja barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet šīs zāles. Ja Jums rodas šaubas, pirms Myclausen lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Myclausen terapijas uzsākšanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu šādos gadījumos:

- ja Jums rodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai sāpes kaklā;
- ja Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- ja Jums jebkad ir bijuši gremošanas sistēmas traucējumi, tādi kā, kuņģa čūla;
- ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas grūtniecība laikā, kad Jūs vai Jūsu partneris lieto Myclausen.

Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums (vai Jums rodas šaubas), pirms Myclausen terapijas uzsākšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Saules staru iedarbība

Myclausen vājina organisma aizsargspējas. Līdz ar to ir palielināts ādas vēža risks. Ierobežojiet uzturēšanos saulē un UV gaismā. Dariet to:

- valkājot aizsargājošas drēbes, kas aizsargā arī galvu, kaklu, rokas un kājas;
- izmantojot saules aizsargkrēmus ar augstu aizsardzības faktoru.

Citas zāles un Myclausen

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tai skaitā zāles, ko var iegādāties bez receptes ieskaitot, augu izcelsmes zāles. Tas ir nepieciešams, jo Myclausen var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt Myclausen iedarbību.

Pirms Myclausen lietošanas, īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja lietojat kādu no šādām zālēm:

- azatioprīns vai citas zāles, kas nomāc imūnās sistēmas darbību (tiek lietotas pēc transplantācijas operācijas);
- kolestiramīns (zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotikas, ko lieto infekciju, piemēram, tuberkulozes, profilaksei un ārstēšanai);
- antacīdie līdzekļi vai protonu sūkņa inhibitori (zāles, kas neitralizē kuņģa skābi kuņģa darbības traucējumu gadījumos);
- fosfātu saistītāji (zāles, ko lieto cilvēki ar hronisku nieru mazspēju, lai samazinātu fosfātu uzsūkšanos asinīs)
- antibiotikas (zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- isavukonazols (zāles, ko lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
- telmisartāns (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Vakcīnas

Ja Myclausen lietošanas laikā Jums ir nepieciešama vakcinācija (ar dzīvām vakcīnām), vispirms konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Ārsts paskaidros, kādas vakcīnas Jums ir piemērotas.

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

Myclausen kopā ar uzturu un dzērienu

Myclausen lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem neietekmē ārstēšanu.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm, kuras lieto Myclausen

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

- pirms Jūs sākat lietot Myclausen;

- nepārtraukti Myclausen lietošanas laikā;
- 6 nedēļas pēc Myclausen terapijas pārtraukšanas.

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

Ja esat sieviete un jebkas no zemāk norādītā attiecas uz Jums, Jums nav iespējama grūtniecība:

- Jums ir iestājusies menopauze, tas ir, Jūs esat vismaz 50 gadus veca un pēdējā menstruācija Jums ir bijusi vairāk nekā pirms gada (ja menstruācijas ir beigušas tāpēc, ka Jums ārstēts vēzis, joprojām pastāv iespējamība, ka Jums varētu būt grūtniecība);
- Jums ir izoperēti olvadi un abas olnīcas (abpusēja salpingoovarektomija);
- Jums ir ķirurģiski izņemta dzemde (histerektomija);
- Jūsu olnīcas vairs nedarbojas (Jums ir priekšlaicīga olnīcu mazspēja, ko apstiprināja speciālists-ginekologs);
- Jums ir šādi iedzimti, reti sastopami, ģenētiski traucējumi, kas grūtniecības iestāšanos padara neiespjamu: XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
- Jūs esat bērns vai pusaudze, kurai vēl nav sākušās menstruācijas.

Kontracepcija vīriešiem, kas lieto Myclausen

Pieejamie pierādījumi neliecina par iedzimtu anomāliju un spontānu abortu riska palielināšanos pēc tam, kad tēvs ir lietojis mikofenolātu, tomēr šāds risks nav pilnībā izslēdzams. Piesardzības dēļ Jums un Jūsu dzimumpartneri ir ieteicams ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc Myclausen lietošanas pārtraukšanas izmantot drošu kontracepcijas metodi.

Ja plānojat bērnu, aprunājieties ar savu ārstu par iespējamo risku un alternatīvām terapiju iespējām.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamos riskus grūtniecības laikā un alternatīvas, ko varat izmantot, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu, ja:

- Jūs plānojat grūtniecību;
- Jums nav vai domājat, ka nav mēnešreizu, vai ja ir neparasta menstruālā asiņošana, vai ir aizdomas par grūtniecību;
- Jums ir dzimumdzīve bez efektīvas kontracepcijas metodes lietošanas.

Ja Jums mikofenolāta terapijas laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāinformē savs ārsts. Tomēr līdz ārsta apmeklējumam turpiniet lietot Myclausen.

Grūtniecība

Mikofenolāta lietošana rada ļoti augstu abortu (50%) un smagu iedzimtu defektu (23 - 27%) iespējamību vēl nedzimušajam bērnam. Ir ziņojumi par iedzimtām patoloģijām, tai skaitā ausu, acu, sejas (lūpas/aukslējas šķeltni) attīstības traucējumiem, pirkstu, sirds, barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno rīkli ar kuņģi), nieru un nervu sistēmas (piemēram, *spina bifida* (muguras skriemeļu nepareiza attīstība)) anomālijām. Jūsu bērnam var rasties viens vai vairāki no šiem traucējumiem.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas sākšanas Jums ārstam jāuzrāda negatīvs grūtniecības tests un jāievēro ārsta sniegtie ieteikumi par kontracepciju. Jūsu ārsts varētu lūgt Jums veikt vairāk nekā vienu testu, lai pirms ārstēšanas sākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Myclausen mēreni ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas vai mehānismus. Ja esat miegains, nejutīgs vai apjucis, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejutaties labāk.

Myclausen satur nātriju

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

3. Kā lietot Myclausen

Vienmēr lietojiet Myclausen tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Myclausen lietot

Zāļu deva ir atkarīga no Jums transplantētā orgāna. Informācija par parastajām devām ir norādīta tālāk. Ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik būs nepieciešamība novērst Jums transplantētā orgāna atgrūšanu.

Nieru transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 3 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 8 kapsulas (2 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

Bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem

- Deva ir atkarīga no bērna lieluma.
- Ārsts noteiks piemērotāko devu, ņemot vērā Jūsu bērna augumu un ķermeņa masu (ķermeņa virsmas laukumu, mērot kvadrātmetros vai "m²"). Ieteicamā deva ir 600 mg/m², lietojot divreiz dienā.

Sirds transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā deva tiek lietota 5 dienu laikā pēc orgāna transplantācijas operācijas.
- Dienas deva ir 12 kapsulas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par Myclausen lietošanu bērniem pēc sirds transplantācijas.

Aknu transplantācija

Pieaugušie

- Pirmā Myclausen deva iekšķīgi tiks dota ne ātrāk kā 4 dienas pēc orgāna transplantācijas operācijas un tad, kad Jūs būsit spējīgs norīt zāles.
- Dienas deva ir 12 kapsulas (3 g zāļu), lietojot 2 atsevišķu devu veidā.
- Lietojiet 6 kapsulas no rīta un 6 kapsulas vakarā.

Bērni

- Nav pieejami dati par Myclausen lietošanu bērniem pēc aknu transplantācijas.

Kā lietot Myclausen

- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens.
- Neatveriet un nesaspiediet kapsulas.
- Nelietojiet, ja tās ir bojātas, atvērtas vai ieplaisājušas.

Uzmanieties, lai no bojātās kapsulas izbirušais pulveris nenokļūst acīs vai mutē.

- Ja tas notiek, izskalojiet acis un muti ar lielu daudzumu tīra ūdens.

Uzmanieties, lai no bojātās kapsulas izbirušais pulveris nenonāktu saskarē ar ādu.

- Ja tas notiek, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar ziepēm un ūdeni.

Ja esat lietojis Myclausen vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Myclausen nekā noteikts, informējiet par to savu ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Rīkojieties tā arī tajā gadījumā, ja kāds cits ir nejauši lietojis šīs zāles. Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Myclausen

Ja esat aizmirsis lietot zāles, iedzeriet tās tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet lietošanu parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Myclausen

Nepārtrauciet Myclausen lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt. Zāļu lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat šādus simptomus, nekavējoties pastāstiet savam ārstam, jo iespējams Jums var būt nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība:

- Jums ir infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla sāpes;
- Jums rodas negaidīti zilumi vai asiņošana;
- Jums ir izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, ko pavada apgrūtināta elpošana — Jums var būt nopietna alerģiska reakcija pret zālēm (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska).

Bieži sastopami traucējumi

Dažas no biežāk sastopamām reakcijām ir caureja, samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits, infekcija un vemšana. Ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu šādus rādītājus:

- asins šūnu skaits vai infekciju pazīmes;

Bērniem biežāk nekā pieaugušajiem var rasties dažādas blakusparādības, piemēram, caureja, infekcijas, samazināts balto un sarkano asins šūnu skaits.

Infekciju apkarošana

Myclausen vājina organisma aizsargspējas, tādējādi tiek apturēta transplantētā orgāna atgrūšana. Līdz ar to Jūsu organisms vājāk nekā parasti spēs cīnīties ar infekcijām. Tas nozīmē, ka Jums biežāk nekā parasti var būt infekcijas. Tās var būt smadzeņu, ādas, mutes dobuma, kuņģa un zarnu, plaušu un urīnceļu infekcijas.

Limfātiskās sistēmas un ādas vēzis

Tāpat kā pacientiem, kuri lieto šāda veida zāles (imūnsupresantus), ļoti nelielam skaitam pacientu, kuri lieto Myclausen, var rasties limfātisko audu un ādas vēzis.

Vispārējas blakusparādības

Jums var būt vispārējas blakusparādības, kas ietekmē visu Jūsu organismu kopumā. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse, angioneirotiskā tūska), drudzis, spēcīga noguruma sajūta, miega traucējumi, sāpes (piemēram, sāpes vēderā, krūtīs, locītavās vai muskuļos), galvassāpes, gripas simptomi un pietūkums.

Citas iespējamās blakusparādības

Ādas bojājumi, piemēram:

- pinnes, aukstumpumpas, jostas roze, izmainītas ādas veidošanās, matu izkrišana, izsitumi, nieze.

Urīnceļu darbības traucējumi, piemēram:

- asins piejaukums urīnā.

Greimošanas sistēmas un mutes dobuma traucējumi, piemēram:

- smaganu tūska un čūlas mutes dobumā;
- aizkuņģa dziedzera, resnās zarnas vai kuņģa iekaisums;
- zarnu darbības traucējumi, tostarp asiņošana;
- aknu darbības traucējumi;
- caureja, aizcietējums, slikta dūša, greimošanas traucējumi, ēstgribas zudums, gāzu uzkrāšanās.

Nervu sistēmas traucējumi, piemēram:

- reibonis, miegainība vai nejutīgums;
- trīce, muskuļu spazmas, krampji;
- nervozitāte vai depresija, domāšanas vai garastāvokļa izmaiņas.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi, piemēram:

- asinsspiediena pārmaiņas, paātrināta sirdsdarbība un asinsvadu paplašināšanās.

Plaušu darbības traucējumi, piemēram:

- pneimonija, bronhīts;
- aizdusa, klepus, ko var radīt bronhektāzes (slimība, kurai raksturīga patoloģiska elpceļu paplašināšanās) vai plaušu fibroze (rētaudu veidošanās plaušās). Konsultējieties ar ārstu, ja Jums parādās pastāvīgs klepus vai elpas trūkums;
- šķidrums plaušās vai krūšu dobumā;
- deguna blakusdobumu pārmaiņas.

Citi traucējumi, piemēram:

- ķermeņa masas zudums, podagra, augsts cukura līmenis asinīs, asiņošana, zilumu veidošanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Myclausen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc apzīmējuma Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Myclausen satur

Aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils. Katra kapsula satur 250 mg ir mikofenolāta mofetils.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs:

Preželatinizēta ciete (kukurūzas), nātrija kroskarmeloze, povidons (K-30), magnija stearāts

Kapsulas apvalks:

Želatīns, titāna dioksīds

Myclausen ārējais izskats un iepakojums

Baltas, iegarenas kapsulas.

Myclausen 250 mg kapsulas ir pieejamas PVH-alumīnija blisteros, kuri satur 10 kapsulas. Katrā kastītē ir 100 vai 300 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vācija

Ražotājs

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mikofenolāta mofetila, mikofenolskābes PADZ, *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus no literatūras avotiem par mikofenolskābes izdalīšanos cilvēka pienā, *PRAC* uzskata, ka mikofenolskābes izdalīšanās cilvēka pienā ir uzskatāma par vismaz pamatoti iespējamu. *PRAC* secināja, ka ir nepieciešams atbilstoši atjaunot mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi saturošo zāļu informāciju.

Izskatot *PRAC* ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur mikofenolāta mofetilu, mikofenolskābi ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.