

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 500 mg pilloli miksijin b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA-

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg mycophenolate mofetil.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita.

Pilloli miksijin b'rita tondi bojod.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikażzjonijiet terapewtici

Myclausen huwa indikat flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi għall-profilassi ta' tiċhid akut tat-trapjant f'pazjenti li rċevew trapjant alloġeniku tal-kliwi, tal-qalb, jew tal-fwied.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jitkompli minn speċjalisti tat-trapjanti bi kwalifikazzjoni xierqa.

Pożoloġija

Użu fi trapjanti tal-kliwi

Adulti

It-trattament għandu jinbeda fi żmien 72 siegħa wara li jkun sar it-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi hija ta' 1 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika b'età minn 2 sa 18-il sena

Id-doża rakkomandata ta' mycophenolate mofetil hija ta' 600 mg/m² mogħtija mill-halq darbtejn kuljum (sa massimu ta' 2 g kuljum). Il-pilloli għandhom jiġu preskritti biss lill-pazjenti li ġisimhom huwa ta' erja ta' aktar minn 1.5 m² f'doża ta' 1 g darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum). Peress li xi reazzjonijiet avversi jseħħu b'iktar frekwenza f'pazjenti ta' din l-età (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbla ma' adulti, jista' jkun hemm bżonn li jew titwaqqaf il-medicina għal ftit żmien jew titnaqqas id-doża; dawn ikollhom bżonn jiehdu f'kunsiderazzjoni fatturi kliniċi rilevanti inkluż s-severità tar-reazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika < 2 sentejn

Hemm tagħrif ta' sigurtà u effikaċja limitat fi tfal taħt l-età ta' sentejn. Dan m'huwiex suffiċjenti biex isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża u għalhekk użu f'dan il-grupp ta' età m'huwiex rakkomandat.

Użu fi trapjant tal-qalb

Adulti

It-trattament għandu jinbeda sa 5 ijiem wara li jkun sar it-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-qalb hija ta' 1.5 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Użu fi trapjanti tal-fwied

Adulti

Mycophenolate mofetil ġol-vini (IV - *intravenous*) għandu jiġi mogħti għall-ewwel erbat ijiem wara t-trapjant tal-fwied, u wara Myclausen mill-ħalq għandu jinbeda malajr kemm jista' jkun, hekk kif jiġi ttollerat. Id-doża rakkomandata f'pazjent bi trapjant tal-fwied hija ta' 1.5 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Użu f'popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Id-doża rakkomandata ta' 1 g mogħtija darbtejn kuljum għall-pazjenti bi trapjant renali u 1.5 g darbtejn kuljum għall-pazjenti bi trapjanti tal-qalb jew tal-fwied hija xieraq għall-anzjani.

Indeboliment renali

F'pazjenti bi trapjant tal-kliwi b'indeboliment kroniku, sever renali (rata ta' filtrazzjoni tal-glomerulus < 25 mL/min/1.73 m²), wara l-perijodu immedjat ta' wara t-trapjant, doži aktar minn 1 g mogħtija darbtejn kuljum għandhom jiġu evitati. Dawn il-pazjenti għandhom ukoll jiġu ssorveljati b'reqqa. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti, li l-kliwi tagħhom idumu biex jibdeu jaħdmu wara l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti bi trapjant tal-qalb jew epatiku b'indeboliment kroniku sever tal-kliwi.

Indeboliment sever tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti bi trapjant renali b'mard parenkimali sever tal-fwied. M'hemmx tagħrif dwar pazjenti bi trapjant tal-qalb b'mard parenkimali sever tal-fwied.

Kura waqt episodji ta' tiċhid

Mycophenolic acid (MPA) huwa l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil. Tiċhid ta' trapjant renali ma jwassalx għall-bidliet fil-farmakokinetika ta' MPA; tnaqqis fid-dożaġġ jew waqfien ta' Myclausen mhux meħtieġ. M'hemmx bażi għal aġġustament tad-doża ta' Myclausen wara tiċhid ta' trapjant tal-qalb. Tagħrif farmakokinetiku waqt tiċhid ta' trapjant epatiku mhux disponnibli.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponnibli dwar it-trattament tal-ewwel tiċhid jew ta' tiċhid rezistenti f'pazjenti pedjatriċi li jkunu rċevew trapjant.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Myclausen m'għandux jingħata lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Kienu osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Myclausen (ara sezzjoni 4.8).
- Myclausen m'għandux jingħata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna (ara sezzjoni 4.6).

- Trattament b'Myclausen m'għandux jinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Myclausen m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx disponibbli trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat rifjut tat-trapjant (ara sezzjoni 4.6).
- Myclausen m'għandux jingħata lil nisa li jkunu qed ireddegħu (ara sezzjoni 4.6).

6.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Neoplażmi

Pazjenti li qegħdin jirċievu programm ta' dożaġġ immunosoppressiv li jinvolvi taħlitiet ta' prodotti mediċinali, inkluż Myclausen, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw limfoma jew tumuri malinni oħra, speċjalment dak tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju jidher li huwa marbut mal-qawwa u t-tul ta' l-immunosoppressjoni, aktar milli ma' l-użu ta' xi sustanza speċifika. Bħala parir ġenerali, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' kanċer tal-ġilda, esposizzjoni għax-xemx u dawl UV għandu jkun limitat permezz ta' lbies protettiv u bl-użu ta' *sunscreen* b'fattur ta' protezzjoni għoli.

Infezzjonijiet

Pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, inkluż Myclausen, huma f'riskju akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi (mill-batterja, moffa, virus u protożoa), infezzjonijiet fatali u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-infezzjonijiet jinkludu riattivazzjoni virali mohbija, bħal riattivazzjoni u infezzjonijiet tal-epatite B jew tal-epatite C ikkawżati minn poliomyovirus (nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoenċefalopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC PML). Każijiet ta' epatite minhabba riattivazzjoni ta' epatite B jew ta' epatite C ġew irrapportati f' pazjenti ġarriera t kkurati b'immunosoppressanti. Dawn l-infezzjonijiet ħafna drabi huma relatati ma' esponiment immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għall-kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjozi differenzjali f' pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-fwied li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Mycophenolic acid għandu effett ċitostatiku fuq il-limfociti B u T, għalhekk tista' sseħħ zieda fis-severità tal-COVID-19, u għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa.

Kien hemm rapporti ta' ipogammaglobulinimja assoċjata ma' infezzjonijiet rikorrenti f' pazjenti li kienu qed jirċievu Mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet bidla minn Mycophenolate mofetil għal immunosoppressant alternattiv irriżultat li l-livelli ta' IgG fis-serum reġgħu lura għan-normal. Pazjenti fuq Mycophenolate mofetil li jiżviluppaw infezzjonijiet rikorrenti għandu jkollhom l-immunoglobulini fis-serum tagħhom imkejla. F'każijiet ta' ipogammaglobulinimja sostnuta ta' rilevanza klinika, għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa b'konsiderazzjoni tal-effetti ċitostatiċi potenti li mycophenolic acid għandu fuq limfociti T u B.

Kien hemm rapporti ppubblikati ta' bronkjektasi f' adulti u tfal li rċewew Mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet bidla minn Mycophenolate mofetil għal immunosoppressant ieħor wasslet għal titjib fis-sintomi respiratorji. Ir-riskju ta' bronkjektasi jista' jkun marbut ma' ipogammaglobulinimja jew ma' effett dirett fuq il-pulmun. Kien hemm ukoll rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li pazjenti li jiżviluppaw sintomi pulmonari persistenti, bħal sogħla u qtugħ ta' nifs, jiġu investigati.

Demm u sistema immuni

Pazjenti li qed jirċievu Myclausen għandhom jiġu sorveljati għal newtopenija, li tista' tkun relatata

ma' Myclausen innifsu, mediċini fl-istess waqt, infezzjonijiet virali jew xi taħlita ta' dawn il-kawzi. Pazjenti li qed jieħdu Myclausen għandhom jagħmlu test tal-għadd komplut taċ-ċelluli tad-demem kull gimgħa waqt l-ewwel xahar, darbtejn fix-xahar fit-tieni u t-tielet xahar u wara darba fix-xahar matul l-ewwel sena ta' kura. Jekk tiżvilluppa newtrogenija, (għadd assolut ta' newtrofili $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), jista' jkun xieraq li Myclausen titwaqqaf għal xi żmien, jew għall-kollox.

F'pazjenti kkurati b'mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kienu irrapportati każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*). Il-mekkanizmu ta' PRCA ikkawżata minn mycophenolate mofetil mhux magħruf. PRCA tista' tfieg bi tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija ta' Myclausen. F'pazjenti li rċewew trapjant, bidliet fit-terapija ta' Myclausen għandhom isiru biss taħt superviżjoni xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' tiċhid tal-organu trapjantat (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkunu qed jirċievu Myclausen għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw immedjatament kwalunkwe evidenza ta' infezzjoni, tbengil mhux mistenni, fsada jew xi manifestazzjoni oħra ta' insuffiċjenza tal-mudullun.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li, waqt il-kura b'Myclausen, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv u l-użu ta' tilqim b'organizmu ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Tilqim kontra l-influenza jista' jkun utli. It-tobba għandhom jirreferu għall-linji gwida nazzjonali għat-tilqima kontra l-influenza.

Gastro-intestinali

Mycophenolic mofetil kien assoċjat ma' inċidenza oghla ta' effetti avversi fuq is-sistema diġestiva, inklużi każijiet mhux frekwenti ta' ulċerazzjoni fl-apparat gastro-intestinali, emorragija u perforazzjoni. Myclausen għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti b'mard attiv serju tas-sistema diġestiva.

Mycophenolic mofetil huwa inibitur ta' IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase). Għalhekk għandu jiġi evitat f'pazjenti b'nuqqas ereditarju, rari ta' hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) bħas- sindrome Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Interazzjonijiet

Għandu jkun hemm kawtela meta tibdel terapija kombinata minn korsijiet li fihom immunosoppressanti li jinterferixxu mar-riċiklaġġ enteropatik u ta' MPA, eż. ciclosporin, għall-oħrajn li m'għandhomx dan l-effett, eż. tacrolimus, sirolimus, belatacept, jew viċe versa, peress li dan jista' jwassal għal tibdil fl-esponiment għal MPA. Mediċini li jinterferixxu maċ-ċiklu enteropatik u ta' MPA (eż. cholestyramine, antibijotiċi) għandhom jintużaw b'attenzjoni minhabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-livelli fil-plażma u l-effikaċja ta' Myclausen (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jista' jkun xieraq monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' MPA meta tinbidel it-terapija kombinata (eż. minn ciclosporin għal tacrolimus jew viċe versa) jew biex tiġi żgurata immunosoppressjoni adegwata f'pazjenti b'riskju immunoloġiku għoli (eż. riskju ta' tiċhid, trattament b'antibijotiċi, zieda jew tneħħija ta' medikazzjoni li tikkawża interazzjoni).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Effetti teratoġeniċi

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

Kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6)

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

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

Materjal edukattiv

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

Prekawzjonijiet addizzjonali

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

Kontenut ta' sodium

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Aciclovir

Livelli oġhla ta' koncentrazzjonijiet ta' Aciclovir fil-plażma kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti flimkien ma' aciclovir meta mqabbel ma' l-għotja ta' aciclovir waħdu. It-tibdil fil-farmakokinetika ta' MPAG (il-phenolic glucuronide ta' MPA) kien minimu (MPAG żdied bi 8 %) u m'huwiex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti. Peress li fil-preżenza ta' indeboliment renali l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG u ta' aciclovir jizdiedu, hemm il-potenzjal li mycophenolate mofetil u aciclovir, jew il-*prodrugs* tiegħu eż. Valaciclovir, jikkompetu għat-tneħħija mit-tubi tal-kliwi u dan iwassal għal aktar żieda fil-koncentrazzjoni taż-żewġ sustanzi.

Antaċidi u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs)

Tnaqqis fl-esponiment għal MPA kien osservat meta antaċidi, bħal magnesium u aluminium hydroxides, u PPIs, inkluż lansoprazol u pantoprazol, ingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' rifjut ta' trapjant jew ir-rati ta' telf ta' trapjant bejn pazjenti fuq mycophenolate mofetil li jieħdu PPIs *versus* pazjenti fuq mycophenolate mofetil li ma kienux qed jieħdu PPIs, ma kienux osservati differenzi sinifikanti. Din id-dejta issostni estrapolazzjoni ta' din is-

sejba għall-antaċidi kollha peress li t-tnaqqis fl-esponiment meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' magnesium u aluminium hydroxides huwa ferm inqas minn meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' PPIs.

Prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid (eż. cholestyramine, ciclosporin A, antibijotiċi)

Għandu jkun hemm kawtela bi prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid minhabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-effikaċja ta' Myclausen.

Cholestyramine

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

Ciclosporin A

Il-farmakokinetika ta' ciclosporin A (CsA) mhix affetwata minn mycophenolate mofetil. B'kuntrast, jekk il-kura fl-istess hin ta' CsA titwaqqaf, għandha tkun mistennija żieda ta' madwar 30 % fl-AUC ta' CsA jinterferixxi mar-riċiklaġġ enterepatiku ta' MPA, u jwassal għal tnaqqis ta' 30 - 50% fl-esponimenti għal MPA f'pazjenti bi trapjant renali ttrattati b'Myclausen u CsA meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu sirolimus jew belatacept u dozi simili ta' Myclausen (ara wkoll sezzjoni 4.4). Bil-maqlub, għandhom ikunu mistennija bidliet fl-esponimenti għal MPA meta pazjenti jinqalbu minn CsA għal wieħed mill-immunosoppressanti li ma jinterferixxix maċ-ċiklu enterepatiku ta' MPA.

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

Ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid

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

Norfloxacin u metronidazole

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

Trimethoprim/sulphamethoxazole

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-bijodisponibilità ta' MPA.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni (eż. isavuconazole, telmisartan)

L-għoti flimkien ma' mediċini li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni ta' MPA jista' jibdel l-esponiment għal MPA. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Myclausen.

Isavuconazole

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

Telmisartan

Għoti flimkien ta' telmisartan u Myclausen wassal għal tnaqqis ta' madwar 30% fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA. Telmisartan ibiddel l-eliminazzjoni ta' MPA billi jtejjeb l-espressjoni ta' PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), li mbagħad iwassal għal titjib fl-espressjoni u l-attività tal-isoforma ta' uridine diphosphate glucuronyltransferase 1A9 (UGT1A9). Meta wiehed iqabbel ir-rati ta' rifjut ta' trapjant, ir-rati ta' telf ta' trapjant jew il-profili ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti fuq Myclausen flimkien mal-medikazzjoni telmisartan u mingħajrha, ma kienu osservati l-ebda konsegwenzi kliniċi tal-interazzjoni farmakokinetika bejn medicina u oħra.

Ganciclovir

Ibbażat fuq riżultati ta' studju b'għotja ta' doża wahda ta' doži rakkomandata ta' mycophenolate orali u ganciclovir IV u l-effetti magħrufa ta' indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.2) u ganciclovir, huwa mbassar li l-għotja flimkien ta' dawn is-sustanzi (li jikkompetu għall-mekkaniżmi ta' sekrezzjoni tubulari mill-kliewi) tirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' MPAG u ganciclovir. Mhux mistennija bidla sostanzjali fil-farmakokinetika ta' MPA u mhux meħtieġa bidla fid-doża ta' Myclausen. F'pazjenti b'indeboliment renali li qed jingħataw Myclausen flimkien ma' ganciclovir jew il-*prodrugs* tiegħu, eż. valganciclovir, għandhom jiġu osservati d-doži rakkomandati għal ganciclovir u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa.

Kontraċettivi orali

Il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' kontraċettivi orali ma kinux affettwati affettwati sa livell klinikament rilevanti bl-għoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Rifampicin

F'pazjenti li mhux qed jieħdu wkoll ciclosporin, l-għotja ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' rifampicin wasslet għal tnaqqis ta' 18 % sa 70 % fl-esponiment għal MPA (AUC_{0-12 h}). Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli ta' esponiment għal MPA jiġu sorveljati u li d-doži ta' Myclausen jiġu aġġustati kif meħtieġ biex tinzamm effikaċja klinika meta rifampicin jingħata fl-istess waqt.

Sevelamer

Tnaqqis f'C_{max} u fl-AUC_{0-12h} ta' MPA bi 30 % u 25 %, rispettivament, kien osservat meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' sevelamer mingħajr l-ebda konsegwenzi kliniċi (i.e tiċhid tat-trapjant). Madanakollu huwa rakkomandat li Myclausen jiġi amministrat mill-anqas siegħa qabel jew tliet sigħat wara t-tehid ta' sevelamer biex jitnaqqas l-impatt fuq l-assorbiment ta' MPA. M'hemmx tagħrif dwar mycophenolate mofetil flimkien ma' phosphate binders għajr sevelamer.

Tacrolimus

F'pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied li nbdeu fuq mycophenolate mofetil u tacrolimus, l-AUC u C_{max} ta' MPA, l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil, ma kienux affettwati b'mod sinifikanti mill-għotja fl-istess waqt ta' tacrolimus. B'kuntrast, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fl-AUC ta' tacrolimus meta doži multipli ta' mycophenolate mofetil (1.5 g BID) ingħataw lil pazjenti bi trapjant tal-fwied li kienu qed jieħdu tacrolimus. Izda, f'pazjenti bi trapjant renali, il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus ma deherietx li nbidlet minn mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Vaċċini b'mikrobi ħajjin

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjoni potenzjali

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jorġu tqal

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

Tqala

Myclausen huwa kontraindikant waqt it-tqala hliet jekk ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat rifjut tat-trapjant. It-trattament m'għandux jinbeda mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala negattiv biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

Studji fuq il-bhejjem urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Data limitata turi li mycophenolic acid jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' effetti avversi serji għal mycophenolic acid fi trabi li jkunu qed jingħataw il-ħalib tas-sider, Myclausen huwa kontra-indikat f'ommijiet li qed irediġu (ara sezzjoni 4.3).

Irgiel

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

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mycophenolate mofetil għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Mycophenolate mofetil jista' jikkawża hedla ta' nghan, konfużjoni, sturdament, roghda jew pressjoni baxxa, u għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw parir li għandu jkun hemm kawtela meta jsuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dijarea (sa 52.6%), lewkopenija (sa 45.8%), infezzjonijiet batteriċi (sa 39.9%) u rimettar (sa 39.1%) kienu fost ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar komuni u/jew serji assoċjati mal-ġhoti ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi. Hemm evidenza ta' frekwenza aktar għolja ta' ċerti tipi ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa (MedDRA)	Trapjant tal-kliewi	Trapjant tal-fwied	Trapjant tal-qalb
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi			
	Frekwenza	Frekwenza	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjonijiet batteriċi	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjonijiet fungali	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjonijiet mill-protozoa	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet virali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
Neoplażma beninna tal-ġilda	Komuni	Komuni	Komuni
Limfoma	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturb limfoproliferattiv	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Neoplażma	Komuni	Komuni	Komuni
Kanċer tal-ġilda	Komuni	Mhux komuni	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Insuffiċjenza tal-mudullun	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Ekkimożi	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Lewkoċitożi	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Lewkopenija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Panċitopenija	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Pseudolinfoma	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Tromboċitopenija	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Aċidożi	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Iperkolesterolemija	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
Iperglicemija	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Iperkalimja	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Iperlipidimja	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Ipokalċemija	Komuni	Komuni ħafna	Komuni

Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Ipokalimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipomanjeżimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipofofatemija	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni
Iperurikimja	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Gotta	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Disturbi psikjatriċi			
Stat konfuż	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Depressjoni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Insomnja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Aġitazzjoni	Mhux komuni	Komuni	Komuni hafna
Ansjetà	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħsibijiet mhux normali	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ugigh ta' ras	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Iper-tonija	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Paresteżija	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħedla ta' ngħas	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Rogħda	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Konvulżjoni	Komuni	Komuni	Komuni
Disgewżja	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fil-qalb			
Takikardija	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi vaskulari			
Pressjoni għolja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Pressjoni baxxa	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Trombozi fil-vini	Komuni	Komuni	Komuni
Vasodilatazzjoni	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Bronkjektasi	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Sogħla	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Qtugħ ta' nifs	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Marda tal-interstizzju tal-pulmun	Mhux komuni	Rari hafna	Rari hafna
Effużjoni fil-plewra	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Fibrozi pulmonari	Rari hafna	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali			
Nefha fl-addome	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Ugigh fl-addome	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Kolite	Komuni	Komuni	Komuni
Stitikezza	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna

Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Dijarea	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Dispepsja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Esofagite	Komuni	Komuni	Komuni
Tifwiq	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Gass	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Gastrite	Komuni	Komuni	Komuni
Emorraġija gastrointestinali	Komuni	Komuni	Komuni
Ulċera gastrointestinali	Komuni	Komuni	Komuni
Iperplasija tal-ħanek	Komuni	Komuni	Komuni
Ileus	Komuni	Komuni	Komuni
Ulċerazzjoni fil-ħalq	Komuni	Komuni	Komuni
Dardir	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Pankreatite	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Stomatite	Komuni	Komuni	Komuni
Rimettar	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittività eċċessiva	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Ipoġammaglobulinemija	Mhux komuni	Rari hafna	Rari hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demem	Komuni	Mhux komuni	Komuni hafna
Żieda ta' enzimi tal-fwied	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Epatite	Komuni	Komuni hafna	Mhux komuni
Iperbilirubinimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Suffejra	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Akne	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Alopeċja	Komuni	Komuni	Komuni
Raxx	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipertrofija tal-ġilda	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Artralġja	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Dgħufija fil-muskoli	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Żieda ta' kreatinina fid-demem	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda ta' urea fid-demem	Mhux komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ematurja	Komuni hafna	Komuni	Komuni
Indeboliment renali	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Astenja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Sirdat	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna

Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Edima	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ftuq	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Telqa kbira	Komuni	Komuni	Komuni
Ugigh	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Deni	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Inibituri tas-sintesi <i>de novo</i> ta' purine assoċjati ma' sindrome infjammatorju akut	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Tumuri malinni

Pazjenti li qed jinghataw programmi ta' dożaġġ immunosoppressivi li jinvolvu tahlitiet ta' prodotti mediċinali nkluż mycophenolate mofetil, huma friskju akbar li jiżviluppaw limfomi u tipi oħra ta' tumuri malinni, speċjalment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4). Tagħrif ta' tliet snin dwar is-sigurtá f'pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u tal-qalb, ma żvelax bidliet mhux mistennija fl-inċidenza tat-tumuri malinni meta mqabbla mat-tagħrif tal-istudju ta' sena. Pazjenti bi trapjant tal-fwied baqgħu taħt osservazzjoni għal mill-inqas sena iżda inqas minn 3 snin.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti kollha ttrattati b'immunosoppressanti huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet batteriċi, virali u fungali (li whud minnhom jistgħu jwasslu għal riżultat fatali), inklużi dawk ikkawżati minn organiżmi opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses inattivi. Ir-riskju jżjed bl-ammont totali tal-immunosoppressiv (ara sezzjoni 4.4). L-aktar infezzjonijiet serji kienu sepsis, peritonite, meningite, endokardite, tuberkulozi u infezzjoni atipika kkawżata minn mycobacteria. L-aktar infezzjonijiet opportunistiċi komuni f'pazjenti fuq mycophenolate mofetil (2 g jew 3 g kuljum) flimkien ma' immunosoppressanti oħra fi provi kliniċi kkontrollati f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied li ġew osservati għal mill-inqas sena kienu candida mukokutanja, viremija/sindrome b'CMV u Herpes simplex. Il-proporzjon ta' pazjenti b'viremija/sindrome b'CMV kien ta' 13.5%. Każijiet ta' nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) assoċjata mal-virus JC, kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż mycophenolate mofetil.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Ċitopeniji, inklużi lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u panċitopenija, huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil u jistgħu jwasslu jew jikkontribwixxu għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet u emorraġiji (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrapportati agranuloċitozi u newtopenija; għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ regolari ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapporti ta' anemija aplastika u insuffiċjenza tal-mudullun f'pazjenti ttrattati b'mycophenolate mofetil, li whud minnhom kienu fatali.

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

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

Disturbi gastrointestinali

L-aktar disturbi gastrointestinali serji kienu ulċerazzjoni u emorraġija li huma riskji magħrufa assoċjati

ma' mycophenolate mofetil. Ulċeri fil-ħalq, fl-esofagu, fl-istonku, fid-duwodenu, u fl-imsaren ħafna drabi kkomplikati minn emorraġija, kif ukoll rimettar ta' demm, melena, u forom emorraġiċi ta' gastrite u kolite kienu rrapportati b' mod komuni matul il-provi kliniċi pivitali. L-aktar disturbi gastrointestinali komuni, madankollu, kienu dijarea, dardir u rimettar. Investigazzjoni endoskopika ta' pazjenti b' dijarea relatata ma' mycophenolate mofetil żvelat każijiet iżolati ta' atrofiġja tal-villi tal-imsaren (ara sezzjoni 4.4).

Sensittività eċċessiva

Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż edima anġjonewrotika u reazzjoni anafilattika.

Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas

Każijiet ta' abort spontanju kienu rrapportati f' pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil, il-bičċa l-kbira fl-ewwel trimestru, ara sezzjoni 4.6.

Disturbi kongenitali

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

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

F' pazjenti kkurati b' mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kien hemm rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u ta' fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Kien hemm ukoll rapporti ta' bronkjektasi fi tfal u adulti.

Disturbi fis-sistema immuni

Ipogammaglobulinimja kienet irrappurtata f' pazjenti li kienu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Edima, inkluża edima periferali, tal-wiċċ u tal-iskrotu, kienet irrappurtata b' mod komuni ħafna matul il-provi pivitali. Uġiġh muskoluskelettriku bħal uġiġh fil-muskoli, u wġiġh fl-għonq u fid-dahar kienu rrapportati b' mod komuni ħafna wkoll.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku fuq 92 pazjent pedjatriku b' età minn sentejn sa 18-il sena li ngħataw mycophenolate mofetil 600 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum, instab li t-tip u l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu simili għal dawk osservati f' pazjenti adulti li ngħataw 1 g ta' mycophenolate mofetil darbtejn kuljum. Madankollu r-reazzjonijiet avversi relatati mat-trattament li ġejjin kienu aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika, speċjalment tfal taħt l-età ta' sitt snin, meta mqabbla ma' adulti: dijarea, sepsis, lewkopenija, anemija u infezzjoni.

Anzjani

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Rapporti ta' doži eċċessivi b' mycophenolate mofetil waslu minn provi kliniċi u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fuq is-suq. F'haġna minn dawn il-każijiet, ma kienux irrappurtati avveniment avversi. F'dawk il-każijiet ta' doża eċċessiva fejn kienu rappurtati avvenimenti avversi, l-avvenimenti jaqgħu fi hdan il-profil tas-sigurtà magħruf tal-prodott mediċinali.

Huwa mistenni li doża eċċessiva ta' mycophenolate mofetil tista' possibilmment twassal għal soppressjoni żejda tas-sistema mmuni u zieda fis-suxxettibilità għall-infezzjonijiet u soppressjoni tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiżviluppa newtopenija, id-dożaġġ b' Myclausen għandu jitwaqqaf jew id-doża titnaqqas (ara sezzjoni 4.4).

L-omodjalisi mhuwix mistenni li jneħhi ammonti klinikament sinifikanti ta' MPA jew ta' MPAG. Sekwestranti ta' l-aċidi tal-bili, bħal cholestyramine, jistgħu jneħhu MPA billi jnaqqsu r-riċiklaġġ enterepatiku tal-mediċina (ara sezzjoni 5.2).

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi immunosoppressivi, Kodiċi ATC: L04AA06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mycophenolate mofetil huwa l-ester 2-morpholinoethyl ta' MPA. MPA huwa impeditur selettiv, mhux kompetittiv u reversibbli ta' IMPDH, u għalhekk jimpedixxi r-rotta *de novo* tas-sintesi ta' guanosine nucleotide mingħajr inkorporazzjoni fid-DNA. Minhabba li limfoċiti T u B jiddependu kritikament fuq is-sintesi tal-purines *de novo* għall-proliferazzjoni tagħhom, waqt li tipi oħra ta' ċelluli jistgħu jutilizzaw ir-rotot ta' salvataġġ, MPA għandu effetti ċitostatiċi aktar qawwija fuq il-limfoċiti milli fuq ċelluli oħrajn.

Minbarra l-inibizzjoni tiegħu ta' IMPDH u d-deprivazzjoni ta' limfoċiti li tirriżulta, MPA jinfluwenza wkoll checkpoints ċellulari responsabbli għall-programmazzjoni metabolika tal-limfoċiti. Intwera, bl-użu ta' ċelluli T CD4+ tal-bniedem, li MPA jibdel l-attivitajiet traskrizzjonali fil-limfoċiti minn stat proliferattiv għal proċessi kataboliċi rilevanti għall-metaboliżmu u s-sopravivenza li jwasslu għal stat anergiku taċ-ċelluli T, fejn iċ-ċelluli ma jibqgħux jirrispondu għall-antiġene speċifiku tagħhom.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għotja mill-ħalq, mycophenolate mofetil jgħaddi minn assorbiment rapidu u estensiv u metaboliżmu pre-sistemiku komplut għall-metabolit attiv, MPA. Kif intwera bis-suppressjoni tat-tiċhid akut wara trapjant renali, l-attività immunosoppressanti ta' mycophenolate mofetil hija ikkorrelata mal-koncentrazzjoni ta' MPA. Il-biodisponibilità medja ta' mycophenolate mofetil li jittiehed mill-ħalq, ibbażata fuq l-AUC tal-MPA, hija ta' 94 % meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil IV. L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-vastità tal-assorbiment (AUC ta' MPA) ta' Mycophenolate mofetil meta mogħti f'doži ta' 1.5 g BID lil pazjenti bi trapjanti renali. Izda, C_{max} ta' MPA tnaqqas b'40 % fil-preżenza tal-ikel. Mycophenolate mofetil ma jistax jitkejjel sistematikament fil-plażma wara li jittiehed mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Bhala riżultat ta' riċiklaġġ enterepatiku, židiet sekondarji fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' MPA normalment huma osservati f' madwar 6-12-il siegħa wara li tingħata d-doża. Tnaqqis fl-AUC ta' MPA ta' madwar 40 % huwa assoċjat ma' amministrazzjoni flimkien ma' cholestyramine (4 g TID), li jindika li hemm ammont sinifikanti ta' riċiklaġġ enterepatiku.

F'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti MPA huwa 97 % maqgħud mal-albumina tal-plażma.

Fil-perjodu bikri ta' wara t-trapjant (< 40 ġurnata wara t-trapjant), il-pazjenti bi trapjant tal-kliwi, tal-qalb u tal-fwied kellhom AUCs ta' MPA medji madwar 30% aktar baxxi u C_{max} madwar 40% aktar baxxa meta mqabbel mal-perjodu tard ta' wara t-trapjant (3 – 6 xhur wara t-trapjant).

Bijotrasformazzjoni

MPA huwa metabolizzat l-aktar minn glucuronyl transferase (isoforma UGT1A9) biex jiffirma il-glucuronide fenoliku mhux attiv ta' MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jiġi mibdul mill-ġdid għal MPA hieles permezz ta' riċiklaġġ enterepatiku. Jiġi fformat ukoll acylglucuronide minuri (AcMPAG). AcMPAG huwa farmakoloġikament attiv u hemm suspett li huwa responsabbli għal xi wħud mill-effetti sekondarji ta' MMF (dijarea, lewkopenija).

Eliminazzjoni

Ammont negligibbli tas-sustanza jitneħħa fl-awrina bhala MPA (< 1 % tad-doża). Għoti mill-halq ta' mycophenolate mofetil radjutikketjat iwassal għal irkupru komplut tad-doża mogħtija b'93 % tad-doża amministrata rkuprata fl-awrina u 6 % tad-doża rkuprata fl-ippurgar. Il-maġġoranza (madwar 87 %) tad-doża amministrata hija mneħħija fl-awrina bhala MPAG.

F'konċentrazzjonijiet li jintużaw klinikament, MPA u MPAG ma jitneħħewx bl-omodijalisi. Izda, f'konċentrazzjonijiet ta' MPAG għoljin fil-plażma (> 100 µg/mL), jitneħħew ammonti żgħar ta' MPAG.

Billi jfixxklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-medicina, sekwestranti tal-aċidi tal-bili bħal cholestyramine, inaqqsu l-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.9).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Fi studju ta' doża waħda (6 individwi/grupp), il-medja tal-AUC fil-plażma ta' MPA osservata f'persuni b'indeboliment kroniku renali sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 25 mL/min/1.73 m²), kienu 28-75 % oghla meta mqabbla ma' medja osservata f'individwi normali f'saħħithom jew individwi b'indeboliment renali ta' gradi inqas gravi. Il-medja tal-AUC ta' doża waħda ta' MPAG kienet 3-6 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment renali sever milli f'persuni b'indeboliment renali hafif jew f'persuni normali f'saħħithom, konsistenti ma' l-eliminazzjoni renali magħrufa ta' MPAG. Ma sarx studju ta' doži multipli ta' mycophenolate mofetil f'pazjenti b'indeboliment renali kroniku sever. Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli għal pazjenti bi trapjant tal-qalb jew epatiku b'indeboliment renali kroniku sever.

Funzjoni ttardjata ta' trapjant renali

F'pazjenti li l-kliwi tagħhom idumu biex jibdeu jaħdmu wara li jsir it-trapjant, l-AUC medja ta' MPA_{0-12-il siegħa} kienet simili għal dik osservata f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. L-AUC medja fil-plażma ta' MPAG_{0-12-il siegħa} kienet darbtejn sa tliet darbiet oghla minn f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. Jista' jkun hemm żieda għal f'it żmien fil-frazzjoni ħielsa u l-koncentrazzjoni ta' MPA fil-plażma f'pazjenti b'dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. Ma jidherx li huwa meħtieġ agġustament fid-doża ta' Myclausen.

Indeboliment epatiku

Il-proċessi ta' glucoronidation epatika ta' MPA relattivament ma kienux affettwati mill-marda epatika parenkimali f'voluntiera b'ċirrozi alkoħolika. Effetti ta' mard epatiku fuq dan il-proċess probabilmment jiddependu mill-marda partikolari. Izda, mard epatiku bi ħsara predominanti tal-biljari, bħal ċirrozi biljari primarja, jistgħu juru effetti differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Parametri farmakokinetiċi kienu evalwati f'49 pazjent pedjatriku bi trapjant renali (età ta' 2 sa 18-il sena) li ngħataw 600 mg/m² ta' mycophenolate mofetil mill-ħalq darbtejn kuljum. Din id-doża laħqet valuri fl-AUC ta' MPA simili għal dawk osservati f'pazjenti adulti bi trapjant renali li jirċievu doża ta' mycophenolate mofetil ta' 1 g BID fil-perijodu bikri jew tard wara t-trapjant. Il-valuri ta' l-AUC ta' MPA fil-gruppi ta' età differenti kienu simili fil-perijodu bikri u tard wara t-trapjant.

Anzjani

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

Persuni li jieħdu kontraċettivi orali

Studju tal-ġhotja ta' mycophenolate mofetil (1 g BID) flimkien ma' kontraċettivi orali kombinati li fihom ethinylestradiol (0.02 mg sa 0.04 mg) u levonorgestrel (0.05 mg sa 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) jew gestodene (0.05 mg sa 0.10 mg) li sar fuq 18-il mara mingħajr trapjant (u li ma kienux qed jieħdu immunosoppressanti oħrajn) fuq medda ta' 3 ċikli menstrwali konsekuttivi ma wera l-ebda influwenza klinikament rilevanti ta' mycophenolate mofetil fuq l-azzjoni ta' soppressjoni tal-ovulazzjoni tal-kontraċettivi orali. Il-livelli fis-serum ta' LH, FSH u progesterone ma kinux affettwati sinifikament. Il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma kinitx affettwata sa livell klinikament rilevanti bl-ġhoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5).

5.3 Tagħrif qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'mudelli sperimentali, mycophenolate mofetil ma kienx tumuroġeniku. L-oghla doża eżaminata fl-istudji dwar il-karċinoġenicità fuq l-annimali wasslet għal esponimenti madwar 2-3 darbiet oghla mill-esponimenti sistemici (AUC jew C_{max}) li kienu osservati f'pazjenti bi trapjant renali fid-doża rakkomandata klinikament ta' 2 g/jum u 1.3-2 darbiet l-eponimenti sistemici (AUC jew C_{max}) osservati f'pazjenti bi trapjant tal-qalb fid-doża rakkomandata klinikament ta' 3 g/jum.

Żewġ analiżi tal-ġenotossicità (analiżi ta' limfoma tal-ġurdien *in vitro* u t-test tal-mikronukleju tal-mudullun tal-ġurdien *in vivo*) urew li mycophenolate mofetil għandu potenzjal li jikkawża aberrazzjonijiet fil-kromosomi. Dawn l-effetti jistgħu jkunu relatati mal-mod ta' azzjoni

farmakodinamika, i.e. impediment tas-sintesi tan-nucleotida f'ċelluli sensitivi. Testijiet oħrajn *in vitro* għas-sejba ta' mutazzjoni tal-ġeni ma wrewx attività ġenotossika.

Fi studji dwar it-teratoġenicità fil-firien u fil-fniek, resorbiment tal-fetu u malformazzjonijiet seħħew fil-firien f'doži ta' 6 mg/kg/jum (inklużi anoftalmja, agnatja, u idroċefalu) u fil-fniek f'doži ta' 90 mg/kg/jum (inklużi anomaliji kardjovaskulari u renali bħal per eżempju ectopia cordis u kliewi ektopiċi, u ftuq umbilikali u fid-dijaframma), fin-nuqqas ta' tossicità materna. L-esponimenti sistematiku f'dawn il-livelli huwa kważi ekwivalenti għal jew inqas minn 0.5 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata klinikament ta' 2 g/jum f'pazjenti bi trapjant renali u madwar 0.3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata klinikament ta' 3 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-qalb (ara sezzjoni 4.6).

Is-sistemi ematopoetiċi u tal-limfojdi kienu l-organi ewlenin affettwati fi studji tat-tossikoloġija li twettqu b'mycophenolate mofetil fil-far, ġurdien, kelb u xadina. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew inqas mill-esponiment kliniku fid-doża rakkomandata ta' 2 g/jum għal riċevituri ta' trapjant renali. Effetti gastro-intestinali kienu osservati fil-kelb f'livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew inqas mill-esponiment kliniku fid-doża rakkomandata. Kienu osservati ukoll effetti gastro-intestinali u renali konsistenti ma' deidrazzjoni fix-xadina fl-ogħla doża (livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew oghla mill-esponiment kliniku). Il-profil ta' tossicità mhux klinika ta' mycophenolate mofetil jidher li huwa konsistenti mal-avvenimenti avversi osservati fi provi kliniċi umani li issa jipprovdut tagħrif ta' sigurtà ta' rilevanza akbar għall-popolazzjoni ta' pazjenti (ara s-sezzjoni 4.8).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pilloli

Microcrystalline cellulose
Povidone (K-30)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Ir-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol (partially hydrolysed)
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 3000
Talc

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

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

Folji tal-PVC-aluminju, li fihom 10 pilloli miksija b'rita.

Kull kartuna fiha jew 50 jew 150 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/647/001-002

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 7 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 27 ta' Mejju 2015

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 250 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA-

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg mycophenolate mofetil.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula, iebsa.

kapsuli oblungi u bojod

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikażjonijiet terapewtici

Myclausen huwa indikat flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi għall-profilassi ta' tiċhid akut tat-trapjant f'pazjenti li rċevew trapjant alloġeniku tal-kliwi, tal-qalb, jew tal-fwied.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jitkompli minn speċjalisti tat-trapjanti bi kwalifikazzjoni xierqa.

Pożoloġija

Użu fi trapjanti tal-kliwi

Adulti

It-trattament għandu jinbeda fi żmien 72 siegħa wara li jkun sar it-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi hija ta' 1 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika b'età minn 2 sa 18-il sena

Id-doża rakkomandata ta' mycophenolate mofetil hija ta' 600 mg/m² mogħtija mill-halq darbtejn kuljum (sa massimu ta' 2 g kuljum). Il-kapsuli għandhom jiġu preskritti biss lill-pazjenti li għisimhom huwa ta' erja ta' mill-inqas 1.25 m². Pazjenti li għisimhom huwa ta' erja ta' bejn 1.25 u 1.5 m² jistgħu jiġu preskritti kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 750 mg darbtejn kuljum (doża ta' 1.5 g kuljum). Pazjenti li għisimhom huwa ta' erja ta' aktar minn 1.5 m² jistgħu jiġu preskritti kapsuli ta' mycophenolate mofetil f'doża ta' 1 g darbtejn kuljum (doża ta' 2 g kuljum). Peress li xi reazzjonijiet avversi jsejnhu b'aktar frekwenza f'pazjenti ta' din l-età (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbla ma' adulti, jista' jkun hemm bżonn li jew titwaqqaf il-mediċina għal ftit żmien jew titnaqqas id-doża; dawn ikollhom bżonn jiehdu f'kunsiderazzjoni fatturi kliniċi rilevanti inkluża s-severità tar-reazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika < 2 sentejn

Hemm tagħrif ta' sigurtà u effikaċja limitat fi tfal taħt l-età ta' sentejn. Dan m'huwiex suffiċjenti biex isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża u għalhekk użu f'dan il-grupp ta' età m'huwiex rakkomandat.

Użu fi trapjant tal-qalb

Adulti

It-trattament għandu jinbeda sa 5 jjiem wara li jkun sar it-trapjant. Id-doża rakkomandata f'pazjenti bi

trapjant tal-qalb hija ta' 1.5 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Użu fi trapjanti tal-fwied

Adulti

Mycophenolate mofetil ġol-vini (IV - *intravenous*) għandu jiġi mogħti għall-ewwel erbat ijiem wara t-trapjant tal-fwied, u wara Myclausen mill-ħalq għandu jinbeda malajr kemm jista' jkun, hekk kif jiġi ttollerat. Id-doża rakkomandata f'pazjent bi trapjant tal-fwied hija ta' 1.5 g mogħtija darbtejn kuljum (doża ta' 3 g kuljum).

Użu f'popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

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

Anzjani

Id-doża rakkomandata ta' 1 g mogħtija darbtejn kuljum għall-pazjenti bi trapjant renali u 1.5 g darbtejn kuljum għall-pazjenti bi trapjanti tal-qalb jew tal-fwied hija xieraq għall-anzjani.

Indeboliment renali

F'pazjenti bi trapjant tal-kliwi b'indeboliment kroniku, sever renali (rata ta' filtrazzjoni tal-glomerulus < 25 mL/min/1.73 m²), wara l-perjodu immedjat ta' wara t-trapjant, doži aktar minn 1 g mogħtija darbtejn kuljum għandhom jiġu evitati. Dawn il-pazjenti għandhom ukoll jiġu ssorveljati b'reqqa. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti, li l-kliwi tagħhom idumu biex jibdeu jaħdmu wara l-operazzjoni (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx tagħrif disponnibli dwar pazjenti bi trapjant tal-qalb jew epatiku b'indeboliment kroniku sever tal-kliwi.

Indeboliment sever tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti bi trapjant renali b'mard parenkimali sever tal-fwied. M'hemmx tagħrif dwar pazjenti bi trapjant tal-qalb b'mard parenkimali sever tal-fwied.

Kura waqt episodji ta' tiċhid

Mycophenolic acid (MPA) huwa l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil. Tiċhid ta' trapjant renali ma jwassalx għall-bidliet fil-farmakokinetika ta' MPA; tnaqqis fid-dożaġġ jew waqfien ta' Myclausen mhux meħtieġ. M'hemmx bażi għal aġġustament tad-doża ta' Myclausen wara tiċhid ta' trapjant tal-qalb. Tagħrif farmakokinetiku waqt tiċhid ta' trapjant epatiku mhux disponnibli.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponnibli dwar it-trattament tal-ewwel tiċhid jew ta' tiċhid rezistenti f'pazjenti pedjatriċi li jkunu rċevew trapjant.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

- Myclausen m'għandux jingħata lil nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna (ara sezzjoni 4.6).
- Trattament b'Myclausen m'għandux jinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Myclausen m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk ma jkunx disponibbli trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat rifjut tat-trapjant (ara sezzjoni 4.6).
- Myclausen m'għandux jingħata lil nisa li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Neoplażmi

Pazjenti li qegħdin jirċievu programm ta' dożaġġ immunosoppressiv li jinvolvi taħlitiet ta' prodotti mediċinali, inkluż Myclausen, huma friskju akbar li jiżviluppaw limfoma jew tumuri malinni oħra, speċjalment dak tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju jidher li huwa marbut mal-qawwa u t-tul ta' l-immunosoppressjoni, aktar milli ma' l-użu ta' xi sustanza speċifika. Bħala parir ġenerali, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' kanċer tal-ġilda, esposizzjoni għax-xemx u dawl UV għandu jkun limitat permezz ta' lbies protettiv u bl-użu ta' *sunscreen* b'fatur ta' protezzjoni għoli.

Infezzjonijiet

Pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, inkluż Myclausen, huma f'riskju akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi (mill-batterja, moffa, virus u protozoa), infezzjonijiet fatali u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-infezzjonijiet jinkludu riattivazzjoni virali mohbija, bħal riattivazzjoni u infezzjonijiet tal-epatite B jew tal-epatite C ikkawżati minn poliomyovirus (nefropatija assoċjata mal-virus BK u lewkoencefalopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC PML). Każijiet ta' epatite minħabba riattivazzjoni ta' epatite B jew ta' epatite C ġew irraportati f' pazjenti ġarriera t kkurati b'immunosoppressanti. Dawn l-infezzjonijiet ħafna drabi huma relatati ma' esponiment immunosoppressiv totali għoli u jistgħu jwasslu għall-kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanżosi differenzjali f' pazjenti immunosoppressi b'funzjoni tal-fwied li qed tiddeterjora jew b'sintomi newroloġiċi. Mycophenolic acid għandu effett ċitostatiku fuq il-limfoċiti B u T, għalhekk tista' sseħħ zieda fis-severità tal-COVID-19, u għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa.

Kien hemm rapporti ta' ipogammaglobulinimja assoċjata ma' infezzjonijiet rikorrenti f' pazjenti li kienu qed jirċievu Mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet, bidla minn Mycophenolate mofetil għal immunosoppressant alternattiv irriżultat li l-livelli ta' IgG fis-serum reġgħu lura għan-normal. Pazjenti fuq Mycophenolate mofetil li jiżviluppaw infezzjonijiet rikorrenti għandu jkollhom l-immunoglobulini fis-serum tagħhom imkejla. F'każijiet ta' ipogammaglobulinimja sostnuta ta' rilevanza klinika, għandha tiġi kkunsidrata azzjoni klinika xierqa b'konsiderazzjoni tal-effetti ċitostatiċi potenti li mycophenolic acid għandu fuq limfoċiti T u B.

Kien hemm rapporti ppubblikati ta' bronkjektasi f' adulti u tfal li rċeview Mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra. F'xi wħud minn dawn il-każijiet bidla minn Mycophenolate mofetil għal immunosoppressant ieħor wasslet għal titjib fis-sintomi respiratorji. Ir-riskju ta' bronkjektasi jista' jkun marbut ma' ipogammaglobulinimja jew ma' effett dirett fuq il-pulmun. Kien hemm ukoll rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li pazjenti li jiżviluppaw sintomi pulmonari persistenti, bħal sogħla u qtugħ ta' nifs, jiġu investigati.

Demm u sistema immuni

Pazjenti li qed jirċievu Myclausen għandhom jiġu sorveljati għal newtopenija, li tista tkun relatata ma' Myclausen innifsu, mediċini fl-istess waqt, infezzjonijiet virali jew xi taħlita ta' dawn il-kawżi. Pazjenti li qed jieħdu Myclausen għandhom jagħmlu test tal-għadd komplut taċ-ċelluli tad-demmi kull gimgħa waqt l-ewwel xahar, darbtejn fix-xahar fit-tieni u t-tielet xahar u wara darba fix-xahar matul l-ewwel sena ta' kura. Jekk tiżvilluppa newtopenija, (għadd assolut ta' newtrofili $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), jista' jkun xieraq li Myclausen titwaqqaf għal xi żmien, jew għall-kollox.

F'pazjenti kkurati b' mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kienu irrappurtati każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*). Il-mekkaniżmu ta' PRCA ikkawżata minn mycophenolate mofetil mhux magħruf. PRCA tista' tfieg bi tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija ta' Myclausen. F'pazjenti li rċewew trapjant, bidliet fit-terapija ta' Myclausen għandhom isiru biss taht superviżjoni xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' tiċhid tal-organu trapjantat (ara sezzjoni 4.8).

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

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li, waqt il-kura b' Myclausen, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv u l-użu ta' tilqim b'organizmu ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Tilqim kontra l-influwenza jista' jkun utli. It-tobba għandhom jirreferu għall-linji gwida nazzjonali għat-tilqima kontra l-influwenza.

Gastro-intestinali

Mycophenolic mofetil kien assoċjat ma' incidenza ogħla ta' effetti avversi fuq is-sistema diġestiva, inklużi każijiet mhux frekwenti ta' ulċerazzjoni fl-apparat gastro-intestinali, emorragija u perforazzjoni, Myclausen għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti b' mard attiv serju tas-sistema diġestiva.

Mycophenolic mofetil huwa inibitur t' IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase). Għalhekk, għandu jiġi evitat f'pazjenti b' nuqqas ereditarju, rari ta' l' hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT) bħas- sindrome Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller.

Interazzjonijie

Għandu jkun hemm kawtela meta tibdel terapija kombinata minn korsijiet li fihom immunosoppressanti li jinterferixxu mar-riċiklaġġ enteropatik u ta' MPA, eż. ciclosporin, għall-oħrajn li m'għandhomx dan l-effett, eż. tacrolimus, sirolimus, belatacept, jew viċe versa, peress li dan jista' jwassal għal tibdil fl-esponiment għal MPA. Mediċini li jinterferixxu maċ-ċiklu enteropatik u ta' MPA (eż. cholestyramine, antibijotiċi) għandhom jintużaw b'attenzjoni minhabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-livelli fil-plażma u l-effikaċja ta' Myclausen (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jista' jkun xieraq monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' MPA meta tinbidel it-terapija kombinata (eż. minn ciclosporin għal tacrolimus jew viċe versa) jew biex tiġi żgurata immunosoppressjoni adegwata f'pazjenti b' riskju immunoloġiku għoli (eż. riskju ta' tiċhid, trattament b' antibijotiċi, żieda jew tneħħija ta' medikazzjoni li tikkawża interazzjoni).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani jista' jkollhom riskju akbar ta' avvenimenti avversi bħal ċertu infezzjonijiet (inkluż marda ta' invażjoni ta' *cytomegalovirus* fit-tessut) u possibbilment emorragija gastro-intestinali u

edima pulmonari, meta mqabbla ma' individwi iżgħar (ara sezzjoni 4.8).

Effetti teratoġeniċi

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

Kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.6)

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

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

Materjal edukattiv

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

Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti m'għandhomx jaġhtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf mycophenolate. Irġiel m'għandhomx jaġhtu semen matul it-terapija jew għal 90 gurnata wara li jitwaqqaf mycophenolate.

Kontenut ta' sodium

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum oħra ta' interazzjoni

Aciclovir

Livelli oġhla ta' konċentrazzjonijiet ta' Aciclovir fil-plażma kienu osservati meta mycophenolate mofetil kien mogħti flimkien ma' aciclovir meta mqabbel ma' l-għotja ta' aciclovir waħdu. It-tibdil fil-farmakokinetika ta' MPAG (il-phenolic glucuronide ta' MPA) kien minimu (MPAG żdied bi 8 %) u m'huwix ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti. Peress li fil-preżenza ta' indeboliment renali l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG u ta' aciclovir jizdiedu, hemm il-potenzjal li mycophenolate mofetil u aciclovir, jew il-*prodrugs* tiegħu eż. Valaciclovir, jikkompetu għat-tneħħija mit-tubi tal-kliewi u dan iwassal għal aktar żieda fil-konċentrazzjoni taż-żewġ sustanzi.

Antaċidi u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPIs)

Tnaqqis fl-esponiment għal MPA kien osservat meta antaċidi, bħal magnesium u aluminium hydroxides, u PPIs, inkluż lansoprazol u pantoprazol, ingħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil. Meta wieħed iqabbel ir-rati ta' rifjut ta' trapjant jew ir-rati ta' telf ta' trapjant bejn pazjenti fuq

mycophenolate mofetil li jieħdu PPIs *versus* pazjenti fuq mycophenolate mofetil li ma kienux qed jieħdu PPIs, ma kienux osservati differenzi sinifikanti. Din id-dejta issostni estrapolazzjoni ta' din is-sejba għall-antaċidi kollha peress li t-tnaqqis fl-esponiment meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' magnesium u aluminium hydroxides huwa ferm inqas minn meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' PPIs.

Prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid (eż. cholestyramine, ciclosporin A, antibijotiċi)

Għandu jkun hemm kawtela bi prodotti mediċinali li jinterferixxu maċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid minhabba l-potenzjal tagħhom li jnaqqsu l-effikaċja ta' Myclausen.

Cholestyramine

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

Ciclosporin A

Il-farmakokinetika ta' ciclosporin A (CsA) mhix affetwata minn mycophenolate mofetil. B'kuntrast, jekk il-kura fl-istess hin ta' CsA titwaqqaf, għandha tkun mistennija żieda ta' madwar 30 % fl-AUC ta' MPA. CsA ifixkel ir-riċiklaġġ enterepatiku ta' MPA, u jwassal għal tnaqqis ta' 30 - 50 % fl-esponiment għal MPA f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi kkurati b' mycophenolate mofetil u CsA meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu sirolimus jew belatacept u doži simili ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4). Bil-maqlub, għandhom ikunu mistennija bidliet fl-esponiment għal MPA meta pazjenti jinqalbu minn CsA għal wieħed mill-immunosoppressanti li ma jfixklux iċ-ċiklu enterepatiku ta' MPA.

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

Ciprofloxacin jew amoxicillin flimkien ma' clavulanic acid

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

Norfloxacin u metronidazole

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

Trimethoprim/sulphamethoxazole

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-bijodisponibilità ta' MPA.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni (eż. isavuconazole, telmisartan)

L-ġhoti flimkien ma' mediċini li jaffettwaw il-glukuronidazzjoni ta' MPA jista' jibdel l-esponiment għal MPA. Għalhekk hija rakkomandata kawtela meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Myclausen.

Isavuconazole

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

Telmisartan

Għoti flimkien ta' telmisartan u Myclausen wassal għal tnaqqis ta' madwar 30% fil-konċentrazzjonijiet ta' MPA. Telmisartan ibiddel l-eliminazzjoni ta' MPA billi jtejjeb l-espressjoni ta' PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), li mbagħad iwassal għal titjib fl-espressjoni u l-attività tal-isoforma ta' uridine diphosphate glucuronyltransferase 1A9 (UGT1A9). Meta wiehed iqabbel ir-rati ta' rifjut ta' trapjant, ir-rati ta' telf ta' trapjant jew il-profilu ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti fuq Myclausen flimkien mal-medikazzjoni telmisartan u mingħajrha, ma kienu osservati l-ebda konsegwenzi kliniċi tal-interazzjoni farmakokinetika bejn medicina u oħra.

Ganciclovir

Ibbażat fuq riżultati ta' studju b'għotja ta' doża waħda ta' doži rakkomandata ta' mycophenolate orali u ganciclovir IV u l-effetti magħrufa ta' indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.2) u ganciclovir, huwa mbassar li l-għotja flimkien ta' dawn is-sustanzi (li jikkompetu għall-mekkaniżmi ta' sekrezzjoni tubulari mill-kliewi) tirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' MPAG u ganciclovir. Mhux mistennija bidla sostanzjali fil-farmakokinetika ta' MPA u mhux meħtieġa bidla fid-doża ta' Myclausen. F'pazjenti b'indeboliment renali li qed jingħataw Myclausen flimkien ma' ganciclovir jew il-*prodrugs* tiegħu, eż. valganciclovir, għandhom jiġu osservati d-doži rakkomandati għal ganciclovir u l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa.

Kontraċettivi orali

Il-farmakodinamika u l-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma kinux affettwati sa livell klinikament rilevanti bl-għoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Rifampicin

F'pazjenti li mhux qed jiehdu wkoll ciclosporin, l-għotja ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' rifampicin wasslet għal tnaqqis ta' 18 % sa 70 % fl-esponiment għal MPA ($AUC_{0-12\text{ h}}$). Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli ta' esponiment għal MPA jiġu sorveljati u li d-doži ta' Myclausen jiġu aġġustati kif meħtieġ biex tinżamm effikaċja klinika meta rifampicin jingħata fl-istess waqt.

Sevelamer

Tnaqqis f' C_{max} u fl- $AUC_{0-12\text{ h}}$ ta' MPA bi 30 % u 25 %, rispettivament, kien osservat meta mycophenolate mofetil ingħata flimkien ma' sevelamer mingħajr l-ebda konsegwenzi kliniċi (i.e. tiċhid tat-trapjant). Madanakollu huwa rakkomandat li Myclausen jiġi amministrat mill-anqas siegħa qabel jew tliet sigħat wara t-tehid ta' sevelamer biex jitnaqqas l-impatt fuq l-assorbiment ta' MPA. M'hemmx tagħrif dwar mycophenolate mofetil flimkien ma' phosphate binders għajr sevelamer.

Tacrolimus

F'pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied li nbdew fuq mycophenolate mofetil u tacrolimus, l-AUC u C_{max} ta' MPA, l-metabolit attiv ta' mycophenolate mofetil, ma kienux affettwati b'mod sinifikanti mill-għotja fl-istess waqt ta' tacrolimus. B'kuntrast, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fl-AUC ta' tacrolimus meta doži multipli ta' mycophenolate mofetil (1.5 g BID) ingħataw lil pazjenti bi trapjant tal-fwied li kienu qed jiehdu tacrolimus. Izda, f'pazjenti bi trapjant renali, il-konċentrazzjoni ta' tacrolimus ma deħrietx li nbidlet minn mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Vaccini b'mikrobi ħajjin

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjoni potenzjali

L-għoti ta' probenecid flimkien ma' mycophenolate mofetil lil xadini jżid l-AUC ta' MPAG fil-

plażma bi 3 darbiet. Għalhekk, sustanzi oħra li huma magħrufa li jgħaddu minn sekrezzjoni tubulari fil-kliwi, jistgħu jikkompetu ma' MPAG, u b'hekk iżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' MPAG jew tas-sustanza l-oħra li tgħaddi minn sekrezzjoni tubulari.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Tqala

Myclausen huwa kontraindikant waqt it-tqala hlief jekk ma jkunx hemm trattament alternattiv xieraq biex jiġi evitat rifjut tat-trapjant. It-trattament m'għandux jinbeda mingħajr ma jiġi pprovdut riżultat ta' test tat-tqala negattiv biex jiġi żgurat li ma jintużax b'mod mhux intenzjonat waqt it-tqala.

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

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

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

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

Malformazzjonijiet kongenitali, inkluż rapporti ta' malformazzjonijiet multipli, kienu osservati wara t-tqeghid fis-suq fi ftal ta' pazjenti esposti għal Myclausen flimkien ma' immunosoppressanti oħra waqt it-tqala. Il-malformazzjonijiet li ġejjin kienu irrappurtati l-aktar frekwenti:

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

- Anormalitajiet fil-kliewi.

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

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

Studji fuq il-bhejjem urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3)

Treddiġh

Data limitata turi li mycophenolic acid jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' effetti avversi serji għal mycophenolic acid fi trabi li jkunu qed jingħataw il-ħalib tas-sider, Myclausen huwa kontra-indikat f'ommijiet li qed ireddegħu (ara sezzjoni 4.3).

Irgiel

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

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mycophenolate mofetil għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Mycophenolate mofetil jista' jikkawża hedla ta' nġhas, konfużjoni, sturdament, roġħda jew pressjoni baxxa, u għalhekk il-pazjenti għandhom jingħataw parir li għandu jkun hemm kawtela meta jsuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dijarea (sa 52.6%), lewkopenija (sa 45.8%), infezzjonijiet batteriċi (sa 39.9%) u rimettar (sa 39.1%) kienu fost ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina l-aktar komuni u/jew serji assoċjati mal-ġhoti ta' mycophenolate mofetil flimkien ma' ciclosporin u kortikosteroidi. Hemm evidenza ta' frekwenza aktar għolja ta' ċertu tipi ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa (MedDRA)	Trapjant tal-kliewi	Trapjant tal-fwied	Trapjant tal-qalb
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi			
	Frekwenza	Frekwenza	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjonijiet batteriċi	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjonijiet fungali	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjonijiet mill-Protozoa	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet virali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
Neoplażma beninna tal-ġilda	Komuni	Komuni	Komuni
Limfoma	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturb limfoproliferattiv	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Neoplażma	Komuni	Komuni	Komuni
Kanċer tal-ġilda	Komuni	Mhux komuni	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Anemija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Aplasija pura taċ-ċelluli homor	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Insuffiċjenza tal-mudullun	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Ekkimożi	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Lewkoċitozi	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Lewkopenija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Panċitopenija	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Pseudolinfoma	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Tromboċitopenija	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Aċidożi	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Iperkolesterolemija	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
Iperglicemija	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Iperkalimja	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Iperlipidimja	Komuni	Komuni	Komuni ħafna

Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Ipokalċemija	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Ipokalimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipomanjeżimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipfosfatemija	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni
Iperurikimja	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Gotta	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Disturbi psikjatriċi			
Stat konfuż	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Depressjoni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Insomnja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Aġitazzjoni	Mhux komuni	Komuni	Komuni hafna
Ansjetà	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ħsibijiet mhux normali	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
Sturdament	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Uġiġh ta' ras	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Iper-tonija	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Paresteżija	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Hedla ta' nġhas	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Roġħda	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Konvulżjoni	Komuni	Komuni	Komuni
Disġewżja	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Disturbi fil-qalb			
Takikardija	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi vaskulari			
Pressjoni għolja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Pressjoni baxxa	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Akkumulazzjoni ta' fluwidu limfatiku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Trombozi fil-vini	Komuni	Komuni	Komuni
Vasodilatazzjoni	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Bronkjektasi	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Sogħla	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Qtuġh ta' nifs	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Marda tal-interstizzju tal-pulmun	Mhux komuni	Rari hafna	Rari hafna
Effużjoni fil-plewra	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Fibrozi pulmonari	Rari hafna	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali			
Nefha fl-addome	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Uġiġh fl-addome	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Kolite	Komuni	Komuni	Komuni

Reazzjoni avversa (MedDRA) Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Stitikezza	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Dijarea	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Dispepsja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Esofaġite	Komuni	Komuni	Komuni
Tifwiq	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Gass	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Gastrite	Komuni	Komuni	Komuni
Emorraġija gastrointestinali	Komuni	Komuni	Komuni
Ulċera gastrointestinali	Komuni	Komuni	Komuni
Iperplasia tal-ħanek	Komuni	Komuni	Komuni
Ileus	Komuni	Komuni	Komuni
Ulċerazzjoni fil-halq	Komuni	Komuni	Komuni
Dardir	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Pankreatite	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Stomatite	Komuni	Komuni	Komuni
Rimettar	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittività eċċessiva	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Ipogammaglobulinemija	Mhux komuni	Rari hafna	Rari hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demem	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demem	Komuni	Mhux komuni	Komuni hafna
Żieda ta' enzimi tal-fwied	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Epatite	Komuni	Komuni hafna	Mhux komuni
Iperbilirubinimja	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Suffeġra	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Akne	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Alopeċja	Komuni	Komuni	Komuni
Raxx	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ipertrofija tal-ġilda	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Artralġja	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Dgħufija fil-muskoli	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Żieda ta' kreatinina fid-demem	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda ta' urea fid-demem	Mhux komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Ematurja	Komuni hafna	Komuni	Komuni
Indeboliment renali	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Astenja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna

Reazzjoni avversa (MedDRA)	Trapjant tal- kliewi	Trapjant tal- fwied	Trapjant tal- qalb
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi			
Sirdat	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Edima	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Ftuq	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Telqa kbira	Komuni	Komuni	Komuni
Ugigh	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Deni	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Inibituri tas-sintesi <i>de novo</i> ta' purine assoċjati ma' sindrome infjammatorju akut	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tumuri malinni

Pazjenti li qed jinghataw programmi ta' dożagġ immunosoppressivi li jinvolvu tahlitiet ta' prodotti mediċinali nkluz mycophenolate mofetil, huma friskju akbar li jiżviluppaw limfomi u tipi oħra ta' tumuri malinni, speċjalment tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4). Tagħrif ta' tliet snin dwar is-sigurtá f' pazjenti bi trapjanti tal-kliewi u tal-qalb, ma żvelax bidliet mhux mistennija fl-inċidenza tat-tumuri malinni meta mqabbla mat-tagħrif tal-istudju ta' sena. Pazjenti bi trapjant tal-fwied baqgħu taht osservazzjoni għal mill-inqas sena iżda inqas minn 3 snin.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti kollha ttrattati b'immunosoppressanti huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet batteriċi, virali u fungali (li whud minnhom jistgħu jwasslu għal riżultat fatali), inklużi dawk ikkawżati minn organiżmi opportunistiċi u attivazzjoni mill-ġdid ta' viruses inattivi. Ir-riskju jizjed bl-ammont totali tal-immunosoppressiv (ara sezzjoni 4.4). L-aktar infezzjonijiet serji kienu sepsis, peritonite, meningite, endokardite, tuberkulozi u infezzjoni atipika kkawżata minn mycobacteria. L-aktar infezzjonijiet opportunistiċi komuni f' pazjenti fuq mycophenolate mofetil (2 g jew 3 g kuljum) flimkien ma' immunosoppressanti oħra fi provi kliniċi kkontrollati f' pazjenti bi trapjant tal-kliewi, tal-qalb u tal-fwied li ġew osservati għal mill-inqas sena kienu candida mukokutanja, viremija/sindrome b'CMV u Herpes simplex. Il-proporzjon ta' pazjenti b'viremija/sindrome b'CMV kien ta' 13.5%. Każijiet ta' nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) assoċjata mal-virus JC, kienu rrapportati f' pazjenti ttrattati b'immunosoppressanti, inkluż mycophenolate mofetil.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Ċitopeniji, inklużi lewkopenija, anemija, tromboċitopenija u pancitopenija, huma riskji magħrufa assoċjati ma' mycophenolate mofetil u jistgħu jwasslu jew jikkontribwixxu għall-okkorrenza ta' infezzjonijiet u emorraġiji (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrapportati agranuloċitozi u newtopenija; għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ regolari ta' pazjenti li jkunu qed jieħdu mycophenolate mofetil (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapporti ta' anemija aplastika u insuffiċjenza tal-mudullun f' pazjenti ttrattati b' mycophenolate mofetil, li whud minnhom kienu fatali.

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

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

Disturbi gastrointestinali

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

Sensittività eċċessiva

Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż edima angjonewrotika u reazzjoni anafilattika.

Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas

Kažijiet ta' abort spontanju kienu rrapportati f' pazjenti esposti għal mycophenolate mofetil, il-biċċa l-kbira fl-ewwel trimestru, ara sezzjoni 4.6.

Disturbi kongenitali

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

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

F' pazjenti kkurati b' mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra kien hemm rapporti iżolati ta' mard tal-interstizju tal-pulmun u ta' fibrozi pulmonari, li wħud minnhom kienu fatali. Kien hemm ukoll rapporti ta' bronkjektasi fi tfal u adulti.

Disturbi fis-sistema immuni

Ippogammaglobulinimja kienet irrappurtata f' pazjenti li kienu qed jirċievu mycophenolate mofetil flimkien ma' immunosoppressanti oħra.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Edima, inkluża edima periferali, tal-wiċċ u tal-iskrotu, kienet irrappurtata b' mod komuni ħafna matul il-provi piviali. Uġiġh muskoluskelettriku bħal uġiġh fil-muskoli, u wġiġh fl-għonq u fid-dahar kienu rrapportati b' mod komuni ħafna wkoll.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku fuq 92 pazjent pedjatriku b' età minn sentejn sa 18-il sena li ngħataw mycophenolate mofetil 600 mg/m² mill-ħalq darbtejn kuljum, instab li t-tip u l-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu simili għal dawk osservati f' pazjenti adulti li ngħataw 1 g ta' mycophenolate mofetil darbtejn kuljum. Madankollu r-reazzjonijiet avversi relatati mat-trattament li ġejjin kienu aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika, speċjalment tfal taħt l-età ta' sitt snin, meta mqabbla ma' adulti: dijarea, sepsis, lewkopenija, anemija u infezzjoni.

Anzjani

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Rapporti ta' doži eċċessivi b' mycophenolate mofetil waslu minn provi kliniċi u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fuq is-suq. F'haġna minn dawn il-każijiet, ma kienux irrapportati avveniment avversi. F'dawk il-każijiet ta' doża eċċessiva fejn kienu rrapportati avveniment avversi, l-avveniment jaqgħu fi hdan il-profil tas-sigurtà magħruf tal-prodott mediċinali.

Huwa mistenni li doża eċċessiva ta' mycophenolate mofetil tista' possibilmment twassal għal soppressjoni żejda tas-sistema mmuni u zieda fis-suxxettibilità għall-infezzjonijiet u soppressjoni tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4). Jekk tiżviluppa newtopenija, id-dożaġġ b' Myclausen għandu jitwaqqaf jew id-doża titnaqqas (ara sezzjoni 4.4).

L-omodjalisi mhuwix mistenni li jneħhi ammonti klinikament sinifikanti ta' MPA jew ta' MPAG. Sekwestranti tal-aċidi tal-bili, bħal cholestyramine, jistgħu jneħhu MPA billi jnaqqsu r-riċiklaġġ enteropatik u tal-mediċina (ara sezzjoni 5.2).

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi immunosoppressivi, Kodiċi ATC: L04AA06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mycophenolate mofetil huwa l-ester 2-morpholinoethyl ta' MPA. MPA huwa impeditur selettiv, mhux kompetittiv u reversibbli ta' IMPDH, u għalhekk jimpedixxi r-rotta *de novo* tas-sintesi ta' guanosine nucleotide mingħajr inkorporazzjoni fid-DNA. Minhabba li limfoċiti T u B jiddependu kritikament fuq is-sintesi tal-purines *de novo* għall-proliferazzjoni tagħhom, waqt li tipi oħra ta' ċelluli jistgħu jutilizzaw ir-rotot ta' salvataġġ, MPA għandu effetti ċitostatiki aktar qawwija fuq il-limfoċiti milli fuq ċelluli oħrajn.

Minbarra l-inibizzjoni tiegħu ta' IMPDH u d-deprivazzjoni ta' limfoċiti li tirriżulta, MPA jinfluwenza wkoll checkpoints ċellulari responsabbli għall-programmazzjoni metabolika tal-limfoċiti. Intwera, bl-użu ta' ċelluli T CD4+ tal-bniedem, li MPA jibdel l-attivitajiet traskrizzjonali fil-limfoċiti minn stat proliferattiv għal proċessi kataboliki rilevanti għall-metaboliżmu u s-sopravivenza li jwasslu għal stat anergiku taċ-ċelluli T, fejn iċ-ċelluli ma jibqgħux jirrispondu għall-antiġene speċifiku tagħhom.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għotja mill-ħalq, mycophenolate mofetil jgħaddi minn assorbiment rapidu u estensiv u metabolizmu pre-sistemiku komplut għall-metabolit attiv, MPA. Kif intwera bis-suppressjoni tat-tiċhid akut wara trapjant renali, l-attività immunosoppressanti ta' mycophenolate mofetil hija ikkorrelata mal-konċentrazzjoni ta' MPA. Il-biodisponibilità medja ta' mycophenolate mofetil li jittiehed mill-ħalq, ibbażata fuq l-AUC tal-MPA, hija ta' 94 % meta mqabbel ma' mycophenolate mofetil IV. L-ikel ma kelli l-ebda effett fuq il-vastità tal-assorbiment (AUC ta' MPA) ta' Mycophenolate mofetil meta mogħti f'doži ta' 1.5 g BID lil pazjenti bi trapjanti renali. Izda, C_{max} ta' MPA tnaqqas b'40 % fil-preżenza tal-ikel. Mycophenolate mofetil ma jistax jitkejjel sistematikament fil-plażma wara li jittiehed mill-ħalq.

Distribuzzjoni

Bhala riżultat ta' riċiklaġġ enterepatiku, židiet sekondarji fil-konċentrazzjoni tal-plażma ta' MPA normalment huma osservati f' madwar 6-12-il siegħa wara li tinghata d-doża. Tnaqqis fl-AUC ta' MPA ta' madwar 40 % huwa assoċjat ma' amministrazzjoni flimkien ma' cholestyramine (4 g TID), li jindika li hemm ammont sinifikanti ta' riċiklaġġ enterepatiku.

F'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti MPA huwa 97 % maqgħud mal-albumina tal-plażma.

Fil-perjodu bikri ta' wara t-trapjant (< 40 ġurnata wara t-trapjant), il-pazjenti bi trapjant tal-kliwi, tal-qalb u tal-fwied kellhom AUCs ta' MPA medji madwar 30% aktar baxxi u C_{max} madwar 40% aktar baxxa meta mqabbel mal-perjodu tard ta' wara t-trapjant (3 - 6 xhur wara t-trapjant).

Bijotrasformazzjoni

MPA huwa metabolizzat l-aktar minn glucuronyl transferase (isoforma UGT1A9) biex jifforma il-glucuronide fenoliku mhux attiv ta' MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jiġi mibdul mill-ġdid għal MPA hieles permezz ta' riċiklaġġ enterepatiku. Jiġi ffurmat ukoll acylglucuronide minuri (AcMPAG). AcMPAG huwa farmakoloġikament attiv u hemm suspett li huwa responsabbli għal xi wħud mill-effetti sekondarji ta' MMF (dijarea, lewkopenija).

Eliminazzjoni

Ammont negligibbli tas-sustanza jitneħħa fl-awrina bhala MPA (< 1 % tad-doża). Għoti mill-halq ta' mycophenolate mofetil radjutikketjat iwassal għal irkupru komplut tad-doża mogħtija b'93 % tad-doża amministrata rkuprata fl-awrina u 6 % tad-doża rkuprata fl-ippurgar. Il-maġġoranza (madwar 87 %) tad-doża amministrata hija mneħħija fl-awrina bhala MPAG.

F'konċentrazzjonijiet li jintużaw klinikament, MPA u MPAG ma jitneħħewx bl-emosidjalisi. Izda, f'konċentrazzjonijiet ta' MPAG għoljin fil-plażma (> 100 µg/ml), jitneħħew ammonti żgħar ta' MPAG.

Billi jfixxklu ċ-ċirkolazzjoni enteroepatika mill-ġdid tal-medicina, sekwestranti tal-aċidi tal-bili bħal cholestyramine, inaqqsu l-AUC ta' MPA (ara sezzjoni 4.9).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Fi studju ta' doża wahda (6 individwi/grupp), il-medja tal-AUC fil-plażma ta' MPA osservata f'persuni b'indeboliment kroniku renali sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari < 25 mL/min/1.73 m²), kienu 28-75 % oghla meta mqabbla ma' medja osservata f'individwi normali f'saħħithom jew individwi b'indeboliment renali ta' gradi inqas gravi. Il-medja tal-AUC ta' doża wahda ta' MPAG kienet 3-6 darbiet oghla f'individwi b'indeboliment renali sever milli f'persuni b'indeboliment renali hafif jew f'persuni normali f'saħħithom, konsistenti ma' l-eliminazzjoni renali magħrufa ta' MPAG. Ma sarx studju ta' dozi multipli ta' mycophenolate mofetil f'pazjenti b'indeboliment renali kroniku sever. Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli għal pazjenti bi trapjant tal-qalb jew epatiku b'indeboliment renali kroniku sever.

Funzjoni ttardjata ta' trapjant renali

F'pazjenti li l-kliewi tagħhom idumu biex jibdew jaħdmu wara li jsir it-trapjant, l-AUC medja ta' MPA_{0-12-il siegħa} kienet simili għal dik osservata f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. L-AUC medja fil-plażma ta' MPAG_{0-12-il siegħa} kienet darbtejn sa tliet darbiet oghla minn f'pazjenti wara t-trapjant mingħajr dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. Jista' jkun hemm zieda għal ftit żmien fil-frazzjoni ħielsa u l-koncentrazzjoni ta' MPA fil-plażma f'pazjenti b'dewmien sal-funzjoni tat-trapjant. Ma jidherx li huwa meħtieġ agġustament fid-doża ta' Myclausen.

Indeboliment epatiku

Il-proċessi ta' glucoronidation epatika ta' MPA relattivament ma kienux affettwati mill-marda epatika parenkimali f'voluntiera b'ċirrozi alkoħolika. Effetti ta' mard epatiku fuq dan il-proċess probabilmment jiddependu mill-marda partikolari. Izda, mard epatiku bi ħsara predominanti tal-biljari, bħal ċirrozi biljari primarja, jistgħu juru effetti differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Parametri farmakokinetiċi kienu evalwati f'49 pazjent pedjatriku bi trapjant renali (età ta' 2 sa 18-il sena) li ngħataw 600 mg/m² ta' mycophenolate mofetil mill-ħalq darbtejn kuljum. Din id-doża laħqet valuri fl-AUC ta' MPA simili għal dawk osservati f'pazjenti adulti bi trapjant renali li jirċievu doża ta' mycophenolate mofetil ta' 1 g BID fil-perijodu bikri jew tard wara t-trapjant. Il-valuri tal-AUC ta' MPA fil-gruppi ta' età differenti kienu simili fil-perijodu bikri u tard wara t-trapjant.

Anzjani

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

Persuni li jieħdu kontraċettivi orali

Studju tal-ghotja ta' mycophenolate mofetil (1 g BID) flimkien ma' kontraċettivi orali kombinati li fihom ethinylestradiol (0.02 mg sa 0.04 mg) u levonorgestrel (0.05 mg sa 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) jew gestodene (0.05 mg sa 0.10 mg) li sar fuq 18-il mara mingħajr trapjant (u li ma kienux qed jieħdu immunosoppressanti oħrajn) fuq medda ta' 3 ċikli menstrwali konsekuttivi ma wera l-ebda influwenza klinikament rilevanti ta' mycophenolate mofetil fuq l-azzjoni ta' soppressjoni tal-ovulazzjoni tal-kontraċettivi orali. Il-livelli fis-serum ta' LH, FSH u progesterone ma kinux affettwati sinifikament. Il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali ma kinitx affettwata sa livell klinikament rilevanti bl-għoti flimkien ta' mycophenolate mofetil (ara wkoll sezzjoni 4.5).

5.3 Tagħrif qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'mudelli sperimentali, mycophenolate mofetil ma kienx tumuroġeniku. L-oghla doża eżaminata fl-istudji dwar il-karċinoġenicità fuq l-annimali wasslet għal esponimenti madwar 2-3 darbiet oghla mill-esponimenti sistemiċi (AUC jew C_{max}) li kienu osservati f'pazjenti bi trapjant renali fid-doża rakkomandata klinikament ta' 2 g/jum u 1.3-2 darbiet l-eponimenti sistemiċi (AUC jew C_{max}) osservati f'pazjenti bi trapjant tal-qalb fid-doża rakkomandata klinikament ta' 3 g/jum.

Żewġ analiżi tal-ġenotossicità (analiżi ta' limfoma tal-gurdien *in vitro* u t-test tal-mikronukleju tal-mudullun tal-gurdien *in vivo*) urew li mycophenolate mofetil għandu potenzjal li jikkawża aberrazzjonijiet fil-kromosomi. Dawn l-effetti jistgħu jkunu relatati mal-mod ta' azzjoni

farmakodinamika, i.e. impediment tas-sintesi tan-nucleotida f'ċelluli sensitivi. Testijiet oħrajn *in vitro* għas-sejba ta' mutazzjoni tal-ġeni ma wrewx attività ġenotossika.

Fi studji dwar it-teratoġenicità fil-firien u fil-fniek, resorbiment tal-fetu u malformazzjonijiet seħħew fil-firien f'doži ta' 6 mg/kg/jum (inklużi anoftalmja, agnatja, u idroċefalu) u fil-fniek f'doži ta' 90 mg/kg/jum (inklużi anomaliji kardjovaskulari u renali bħal per eżempju ectopia cordis u kliewi ektopiċi, u ftuq umbilicali u fid-dijaframma), fin-nuqqas ta' tossicità materna. L-esponimenti sistematiku f'dawn il-livelli huwa kważi ekwivalenti għal jew inqas minn 0.5 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata klinikament ta' 2 g/jum f'pazjenti bi trapjant renali u madwar 0.3 darbiet l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata klinikament ta' 3 g/jum f'pazjenti bi trapjant tal-qalb (ara sezzjoni 4.6).

Is-sistemi ematopoetiċi u tal-limfojdi kienu l-organi ewlenin affettwati fi studji tat-tossikoloġija li twettqu b'mycophenolate mofetil fil-far, ġurdien, kelb u xadina. Dawn l-effetti seħħew f'livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew inqas mill-esponiment kliniku fid-doża rakkomandata ta' 2 g/jum għal riċevituri ta' trapjant renali. Effetti gastro-intestinali kienu osservati fil-kelb f'livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew inqas mill-esponiment kliniku fid-doża rakkomandata. Kienu osservati ukoll effetti gastro-intestinali u renali konsistenti ma' deidrazzjoni fix-xadina fl-ogħla doża (livelli ta' esponiment sistemiku ekwivalenti għal jew oghla mill-esponiment kliniku). Il-profil ta' tossicità mhux klinika ta' mycophenolate mofetil jidher li huwa konsistenti ma' l-avvenimenti avversi osservati fi provi kliniċi umani li issa jipprovdut tagħrif ta' sigurtà ta' rilevanza akbar għall-popolazzjoni ta' pazjenti (ara s-sezzjoni 4.8).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Pre-gelatinised starch (maize)
Croscarmellose sodium
Povidone (K-30)
Magnesium stearate

Il-qxur tal-kapsula

Gelatine
Titanium dioxide (E 171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 30 °C.

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

Folji tal-PVC-aluminju, li fihom 10 kapsula iebsa.

Kull kartuna fiha jew 100 jew 300 kapsula iebsa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/647/003-004

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 7 ta' Ottubru 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 27 ta' Mejju 2015

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi ta' Aggornament dwar Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel l-użu ta' Myclausen f'kull Stat Membru (MS - Member State) id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv u dwar kwestjonarju ta' segwitu tat-tqala, inklużi mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

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

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

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

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

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

Il-Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

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

Il-materjal edukattiv għandu jiġi implimentat fi żmien erba' xhur wara t-tlestija ta' din il-proċedura u għandu jkun fih l-elementi ewlenin li ġejjin:

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

- Introduzzjoni f' kull gwida se tgharraf lill-qarrej li l-għan tal-gwida huwa li tghidilhom li esponiment tal-fetu għandu jiġi evitat u kif tnaqqas ir-riskju ta' difetti tat-twelid u ta' korriment assoċjati ma' mycophenolate mofetil. Se tispjega li għalkemm din il-gwida hija importanti ħafna ma tipprovdix informazzjoni shiħa dwar mycophenolate mofetil u li l-SmPC (professjonisti fil-kura tas-saħħa) u l-fuljett ta' tagħrif (pazjenti) ipprovduti mal-medicina għandhom jinqraw b' attenzjoni ukoll.
- Informazzjoni fl-isfond dwar it-teratoġenicità u l-mutaġenicità ta' mycophenolate mofetil fil-bnedmin. Din is-sezzjoni se jipprovdix informazzjoni importanti fl-isfond dwar it-teratoġenicità u l-mutaġenicità ta' mycophenolate mofetil. Se tipprovdix dettalji dwar in-natura u d-daqs tar-riskju, f' konformità mal-informazzjoni pprovduta fl-SmPC. L-informazzjoni pprovduta f' din is-sezzjoni se tiffaċilita' fehim korrett tar-riskju u se tispjega l-loġika għall-miżuri ta' prevenzjoni tat-tqala li ġejjin. Gwidi għandhom isemmu wkoll li l-pazjenti m'għandhomx jagħtu din il-medicina lil xi persuna oħra.
- Għoti ta' pariri lill-pazjenti: Din is-sezzjoni se tenfasizza l-importanza ta' djalogu komplut, informattiv u kontinwu bejn il-pazjent u l-professjonist fil-kura tas-saħħa dwar ir-riskji tat-tqala assoċjati ma' mycophenolate mofetil u l-istrategiji ta' minimizzazzjoni rilevanti, inklużi għażliet ta' trattament alternattiv, jekk applikabbli. Il-htieġa biex tiġi pplanata tqala se tiġi enfasizzata.
- Il-htieġa li jiġi evitat esponiment tal-fetu: Htieġa ta' kontraċezzjoni għall-pazjenti li jista' jkollhom it-tfal qabel, matul u wara trattament b' mycophenolate mofetil. Se tiġi spjegata l-htieġa ta' kontraċezzjoni għal pazjenti rġiel attivi sesswalment (inklużi rġiel li għamlu vażektomija) u pazjenti nisa li jistgħu johorġu tqal. Se tiġi ddikjarata b' mod ċar il-htieġa ta' kontraċezzjoni qabel, waqt u wara trattament b' mycophenolate mofetil, inklużi dettalji tat-tul ta' żmien li matulu għandha titkompla l-kontraċezzjoni wara l-waqfien tat-terapija.

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

- Parir li l-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 6 ġimgħat wara t-twaqqif ta' mycophenolate. Barra dan, l-irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-terapija jew għal 90 jum wara t-twaqqif ta' mycophenolate.
- Parir dwar x'għandu jsir jekk isseħħ tqala jew jekk ikun hemm suspett ta' tqala waqt jew ftit wara trattament b' mycophenolate mofetil. Il-pazjenti se jiġu infurmati li m'għandhomx jiefqu jiehdu mycophenolate mofetil, iżda għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament. Se jiġi spjegat li se tiġi determinata l-aħjar azzjoni, ibbażata fuq valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali abbażi ta' każ b'każ permezz ta' diskussjoni bejn it-tabib li qed jikkura u l-pazjenta.

Barra dan, kwestjonarju dwar segwitu tat-tqala inklużi dettalji ta' esponiment waqt it-tqala, inkluż meta seħħ l-esponiment u d-doża; it-tul tat-terapija, qabel u waqt it-tqala; medicini li kienu qed jittiehdu fl-istess waqt; riskji teratoġeniċi magħrufa u dettalji shaħ ta' malformazzjonijiet kongenitali għandu jiġi miftiehem mal-awtoritajiet kompetenti nazzjonali u għandu jiġi implimentat fi żmien erba' xhur wara t-tlestija ta' din il-proċedura.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 500 mg pilloli miksijin b'rita
Mycophenolate mofetil

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

Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

50 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għall-użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Myclausen pilloli miksijin b'rita għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni.
M'għandex tkisser jew tfarrak il-pilloli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/647/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kodiċi tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 500 mg pilloli miksijin b'rita
Mycophenolate mofetil

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

Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

150 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Myclausen pilloli miksijin b'rita għandhom jiġu mmanigġjati b'attenzjoni.
M'għandex tkisser jew tfarrak il-pilloli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu

jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/647/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kodiċi tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 500 mg pillola miksija b'rita
Mycophenolate mofetil

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 250 mg kapsuli ibsin
Mycophenolate mofetil

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

Kull kapsula fiha 250 mg mycophenolate mofetil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 kapsula ibsin
300 kapsula ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra' l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Il-kapsuli Myclausen għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni.
Tiftaħx u tfarrakx il-kapsuli u tieġu it-trab man-nifs ta' ġol-kapsuli jew thallih imiss mal-ġilda tiegħek.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f' temperatura taħt 30 °C.

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

BŻONN.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TA' L- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/647/003 (100 kapsula iebsa)
EU/1/10/647/004 (300 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Myclausen 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kodiċi tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myclausen 250 mg kapsuli ibsin
Mycophenolate mofetil

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Passauer Pharma GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Myclausen 500 mg pilloli miksijin b'rita Mycophenolate mofetil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Myclausen u għalxiex jintuża

Myclausen fih mycophenolate mofetil.

- Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejħa "immunosoppressanti". Myclausen jintuża biex ma jhallix lill-ġisem tiegħek jiċhad organu trapjantat.
- Kilwa, qalb jew fwied.

Myclausen għandu jintuża flimkien ma' medicini oħra:

- Ciclosporin u Kortikosteroidi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tieħu Myclausen

TWISSIJA

Mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tippovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jkellmek u jagħtik informazzjoni bil-miktub, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' mycophenolate fuq trabi mhux imwiolda. Aqra l-informazzjoni b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet. Jekk ma tifhemx dawn l-istruzzjonijiet b'mod sħiħ, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex jerga' jispjeghom qabel ma tieħu mycophenolate. Ara wkoll aktar informazzjoni f'din it-taqsimha taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddiġh".

Tiħux Myclausen

- jekk inti allergiku għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6)
- Jekk inti mara li tista' tkun tqila u ma pprovdejt test tat-tqala negattiv qabel l-ewwel preskrizzjoni tiegħek, għax mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment.
- Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva (ara Tqala, kontraċezzjoni u treddiġh).
- jekk qed tredda'.

Tiħux din il-medicina jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Myclausen.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek minnufih qabel ma tibda trattament b'Myclausen:

- Jekk għandek aktar minn 65 sena għax jista' jkollok riskju akbar li tiżviluppa avvenimenti avversi bħal ċerti infezzjonijiet virali, fsada gastrointestinali u edima pulmonari meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar
- Jekk għandek sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġiġh fil-grizmejn
- Jekk għandek tbenġil jew fsada bla spjegazzjoni
- Jekk qatt kellek problema bis-sistema diġestiva tieghek bħal ulċera fl-istonku
- Jekk qed tippjana biex toħroġ tqila jew jekk toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieheb tieghek tkunu qed tiehdu Myclausen.
- Jekk għandek nuqqas ereditarju ta' enzimi bħas-sindrome ta' Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller

Jekk xi waħda minn ta' fuq tgħodd għalik (jew jekk m'intix ċert/a), kellem lit-tabib tieghek minnufih qabel ma tibda trattament b'Myclausen.

L-effett tad-dawl tax-xemx

Myclausen inaqqas id-difiżi tal-ġisem tieghek. B'hekk, hemm riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda. Illimita l-ammont ta' xemx u ta' raġġi UV li tiehu. Għamel hekk billi:

- tilbes hwejjeġ protettivi li jgħattu wkoll rasek, għonqok, idejk u saqajk
- tuża' sunscreen b'fattur protettiv għoli.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn sentejn għax abbażi tad-*data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal dan il-grupp ta' età, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża.

Mediċini oħra u Myclausen

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, inkluż mediċini mill-hxejjex. Dan peress li Myclausen jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħrajn. Barra dan mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Myclausen.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin qabel tibda Myclausen:

- azathioprine jew mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni tieghek (mogħtija wara operazzjoni ta' trapjant)
- cholestyramine (użat biex jikkura kolesterol għoli)
- rifampicin (antibijotiku użat għall-prevenzjoni u l-kura ta' infezzjonijiet bħat-tuberkulożi (TB))
- antaċidi, jew inibituri tal-pompa tal-protoni (użati għall-problemi ta' aċidu fl-istonku bħal indigestjoni)
- sustanzi li jehlu mal-fosfat (użati minn persuni b'insuffiċjenza kronika tal-kliewi biex inaqqsu l-ammont ta' fosfat li jiġi assorbit fid-demm tagħhom).
- antibijotiċi (użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi)
- isavuconazole (użat biex jittratta infezzjonijiet fungali)
- telmisartan (użat biex jittratta pressjoni għolja)

Vaċċini

Jekk għandek bżonn tiehu vaċċin tilqima (vaċċin haġ) waqt li qed tiehu Myclausen, l-ewwel kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. It-tabib tieghek ikollu jagħtik parir dwar liema vaċċini tista' tiehu.

M'għandekx tagħti demm waqt it-trattament b'Myclausen u għal mill-inqas 6 ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament. Irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-trattament b'Myclausen u għal mill-inqas 90 jum wara li jitwaqqaf it-trattament.

Myclausen ma' ikel u xorb

It-tehid ta' ikel u xorb ma għandu l-ebda effett fuq il-kura tieghek b'Myclausen.

Kontraċezzjoni f'nisa li jieħdu Myclausen

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

- Qabel ma tibda tieħu Myclausen
- Waqt it-trattament kollha tiegħek b'Myclausen
- Għal 6 ġimgħat wara li tieqaf tieħu Myclausen.

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

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

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

Kontraċezzjoni f'irġiel li jieħdu Myclausen

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

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

Tqala u Treddigh

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

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

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

Tqala

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

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

Treddigh

Tihux Myclausen jekk qed tredda'. Dan peress li ammonti żgħar tal-medicina jistgħu jgħaddu fil-halib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Myclausen għandu effett moderat fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem għodda jew magni. Jekk thossok sturdut, thoss ġismek imtarrax jew thossok konfuż, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek u ssuqx u thaddimx għodda jew magni qabel ma thossok aħjar.

Myclausen fih is-sodju

Dan il-prodott medicinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull pillola, jigiifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Myclausen

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Içčekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

L-ammont li tiehu jiddependi mit-tip ta' trapjant li kellek. Id-doži tas-soltu huma murija hawn taht. It-treatment se jkompli sakemm ikollok bżonn biex jipprevjeni t-tiçhid tal-organu trapjantat tiegħek.

Trapjant Renali

Adulti

- L-ewwel doża tingħata fi żmien 3 ijiem mill-operazzjoni tat-trapjant.
- Id-doża ta' kuljum hija ta' 4 pilloli (2 g ta' medicina) li tittiehed bħala 2 doži separati.
- Hu 2 pilloli filgħodu u wara 2 pilloli filgħaxija.

Tfal b'età minn 2 sa 18-il sena

- Id-doża mogħtija tvarja skont id-daqs tat-tifel/tifla.
- It-tabib tiegħek se jiddeçiedi l-aktar doża xierqa skont it-tul u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek (l-erja tas-superfiçje tal-ġisem imkejla bħala metri kwadri jew "m²"). Id-doża rrakkomandata hija 600 mg għal kull m² li tittiehed darbtejn kuljum.

Trapjant tal-Qalb

Adulti

- L-ewwel doża tingħata fi żmien hamest ijiem mill-operazzjoni tat-trapjant.
- Id-doża ta' kuljum hija 6 pilloli (3 g ta' medicina) li jittiehdu bħala zewġ doži separati.
- Hu 3 pilloli filgħodu u wara 3 pilloli filgħaxija.

Tfal

- M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Myclausen fi tfal bi trapjant tal-qalb.

Trapjant tal-Fwied

Adulti

- L-ewwel doża ta' Myclausen orali tingħatalek mill-inqas erbat ijiem wara li tkun saret l-operazzjoni tat-trapjant, u meta tkun tista' tibla' medicini li jittiehdu mill-halq.
- Id-doża ta' kuljum hija ta' 6 pilloli kuljum (3 g ta' medicina) li tittiehed bħala zewġ doži separati.
- Hu 3 pilloli filgħodu u wara 3 pilloli filgħaxija.

Tfal

- Ma hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Myclausen fi tfal bi trapjant tal-fwied.

Kif għandek tiehu Myclausen

- Ibla' l-pilloli tiegħek sħaħ ma' tazza ilma.

- Tkissirhomx u ffarraikomx.

Jekk tiehu aktar Myclausen milli suppost

Jekk tiehu aktar Myclausen milli suppost, kellem tabib jew mur go sptar minnufih. Ghamel hekk ukoll jekk xi hadd ieħor jiehu l-mediċina tiegħek bi żball. Hu l-pakkett tal-mediċina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Myclausen

Jekk f'xi hin tinsa tiehu l-mediċina tiegħek, ħudha hekk kif tiftakar. Wara kompli ħudha fil-ħinijiet tas-soltu. Tieħux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Myclausen

Tieqafx tiehu Myclausen sakemm ma jgħidlekx tagħmel hekk it-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf il-kura tiegħek tista' żżid ir-riskju ta' tiċhid tal-organu trapjantat tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Kellem lil tabib minnufih jekk tinnota xi waħda mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – għandu mnejn ikollok bżonn kura medika urgenti:

- ikollok sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġiġħ fil-grizmejn
- għandek xi tbenġil jew fsada mhux mistennija
- għandek raxx, nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grizmejn, b' diffikultà biex tiehu nifs - jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-mediċina (bħal anafilassi, anġjoedima).

Problemi tas-soltu

Uħud mill-aktar problemi komuni huma dijarea, tnaqqis fiċ-ċelluli bojod jew ċelluli ħomor tad-demmi tiegħek, infezzjoni u rimettar. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet regolari tad-demmi, biex jiċċekkja għal xi tibdil f':

- in-numru ta' ċelluli tad-demmi tiegħek jew sinjali ta' infezzjonijiet.

It-tfal jistgħu jkunu friskju akbar mill-adulti li jkollhom xi effetti sekondarji. Dawn jinkludu dijarea, infezzjonijiet, inqas ċelluli bojod u inqas ċelluli ħomor fid-demmi.

Il-ġlieda kontra l-infezzjonijiet

Myclausen inaqqas id-difizi tal-ġisem tiegħek. Dan biex iwaqqfek milli tiċhad it-trapjant tiegħek. B'hekk, ġismek ma jkunx tajjeb daqs s-soltu biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Dan ifisser li tista' tiehu aktar infezzjonijiet mis-soltu. Dan jinkludi infezzjonijiet fil-moħħ, fil-ġilda, fil-ħalq, fl-istonku u fl-imsaren, fil-pulmuni u fis-sistema tal-awrina.

Kanċer tal-limfa u tal-ġilda

Bħal ma jista' jiġri f'pazjenti li qed jieħdu din it-tip ta' mediċina (immunosoppressanti), numru żgħir ħafna ta' pazjenti b'Myclausen żviluppaw kanċer tal-ġilda u tat-tessuti limfatiċi.

Effetti mhux mixtieqa ġenerali

Jista' jkollok effetti sekondarji ġenerali li jaffettwaw lill-ġismek kollu. Dawn jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji (bħal anafilassi, anġjoedima) deni, thossok għajjen ħafna, diffikultà biex torqod, wegħat (bħal uġiġħ fl-istonku, fis-sider, fil-ġogi jew muskoli), uġiġħ ta' ras, sintomi ta' influwenza, u nefha.

Effetti oħra mhux mixtieqa jistgħu jinkludu:

Problemi fil-ġilda bħal:

- akne, ponot tad-deni, hruq ta' Sant' Antnin, tkabbir tal-ġilda, telf ta' xagħar, raxx, u ħakk.

Problemi fis-sistema urinarja bħal:

- demm fl-awrina.

Problemi fis-sistema diġestiva u fil-ħalq bħal:

- nefha fil-ħanek u ulċeri fil-ħalq,
- infjammazzjoni tal-frixa, kolon jew stonku,
- disturbi gastrointestinali inkluż fsada,
- problemi tal-fwied,
- dijarea, stitikezza, thossok ma tiflaħx (tqalligh), indigestjoni nuqqas ta' aptit, gass.

Problemi fis-sistema nervuża bħal:

- thossok sturdut, imheddel jew imtarrax,
- tregħid, spażmi tal-muskoli, konvulżjonijiet,
- thossok ansjuż jew depress, bidliet fil-burdata jew ħsibijiet tiegħek.

Problemi fil-qalb u fil-kanali tad-demm bħal:

- bidla fil-pressjoni tad-demm, tahbit tal-qalb mgħaġġel, twessiegh tal-kanali tad-demm .

Problemi fil-pulmun bħal:

- pnemonja, bronkite,
- qtugh ta' nifs, sogħla, li jistgħu jkunu kkawżati minn bronkjektasi (kundizzjoni fejn il-passaġġi tal-pulmun jintefhu iktar minn normal) jew fibrozi pulmonari (brix tal-pulmun). Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sogħla persistenti jew qtugh ta' nifs,
- ilma fil-pulmun jew ġos-sider,
- problemi tas-sinus.

Problemi oħra bħal:

- telf ta' piż, gotta, zokkor għoli fid-demm, fsada, tbengil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tkun qed tirrapporta dawn l-effetti sekondarji tista' tgħin li ttiprovdi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Myclausen

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

M'għandekx tuża din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja jew fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma għandha bżonn ta' ebda kundizzjoni speċjali ta' ħżin.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar kif għandek tarmi medicini li int m'għandekx tuża'. Dawn il-mizuri jgħinu jipprotezzjoni l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Myclausen

Is-sustanza attiva hi mycophenolate mofetil. Kull pillola fiha 500 mg mycophenolate mofetil

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pilloli:

Microcrystalline cellulose, povidone (K-30), croscarmellose sodium, magnesium stearate

Kisja tal-pilloli:

Polyvinyl alcohol (partially hydrolysed), titanium dioxide (E 171), macrogol 3000, talc

Kif jidher Myclausen u l-kontenuti tal-pakkett:

Pilloli miksijin b'rita tondi u bojod.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Myclausen 500 mg jiġu f'folji tal-PVC-aluminju b' 10 pilloli. Kull kartuna fiha jew 50 jew 150 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Il-Ġermanja

Manifattur

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall- pazjent

Myclausen 250 mg kapsuli ibsin Mycophenolate mofetil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Myclausen u għalxiex jintuża

Myclausen fih mycophenolate mofetil.

- Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejħa "immunosoppressanti".

Myclausen jintuża biex ma jhallix lill-ġisem tiegħek jiċhad organu trapjantat.

- Kilwa, qalb jew fwied.

Myclausen għandu jintuża flimkien ma' medicini oħra:

- Ciclosporin u kortikosteroidi.
-

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tieħu Myclausen

TWISSIJA

Mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tippovdi test tat-tqala negattiv qabel tibda t-trattament u għandek issegwi l-pariri dwar kontraċezzjoni mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jkellmek u jagħtik informazzjoni bil-miktub, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' mycophenolate fuq trabi mhux imwiolda. Aqra l-informazzjoni b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet. Jekk ma tifhemx dawn l-istruzzjonijiet b'mod sħiħ, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek biex jerga' jispjeghom qabel ma tieħu mycophenolate. Ara wkoll aktar informazzjoni f'din it-taqsimha taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet" u "Tqala u treddiġh".

Tihux Myclausen

- jekk inti allergiku għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6)
- Jekk inti mara li tista' tkun tqila u ma pprovdejt test tat-tqala negattiv qabel l-ewwel preskrizzjoni tiegħek, għax mycophenolate jikkawża difetti tat-twelid u korriment
- Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija jew taħseb li tista' tkun tqila.
- Jekk mhux qed tuża kontraċezzjoni effettiva (ara Tqala, kontraċezzjoni u treddiġh).
- jekk qed tredda'.

Tihux din il-medicina jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib

jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Myclausen.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tibda trattament b'Myclausen:

- Jekk għandek aktar minn 65 sena għax jista' jkollok riskju akbar li tiżviluppa avvenimenti avversi bħal ċerti infezzjonijiet virali, fsada gastrointestinali u edima pulmonari meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar
- Jekk għandek sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġiġħ fil-grizmejn
- Jekk għandek tbenġil jew fsada bla spjegazzjoni
- Jekk qatt kellek problema bis-sistema diġestiva tiegħek bħal ulcera fl-istonku.
- Jekk qed tippjana biex toħroġ tqila jew jekk toħroġ tqila waqt li inti jew is-sieheb tiegħek tkunu qed tiehdu Myclausen.
- Jekk għandek nuqqas ereditarju ta' enzimi bħas-sindrome ta' Lesch-Nyhan u Kelley-Seegmiller

Jekk xi waħda minn ta' fuq tgħodd għalik (jew jekk m'intix ċert/a), kellem lit-tabib tiegħek minnufih qabel ma tibda trattament b'Myclausen.

L-effett tad-dawl tax-xemx

Myclausen inaqqas id-difiżi tal-ġisem tiegħek. B'hekk, hemm riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda. Illimita l-ammont ta' xemx u ta' raġġi UV li tiehu. Għamel hekk billi:

- tilbes hwejjeġ protettivi li jgħattu wkoll rasek, għonqok, idejk u saqajk
- tuża' sunscreen b'fattur protettiv għoli.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn sentejn għax abbażi tad-*data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja għal dan il-grupp ta' età, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża.

Mediċini oħra u Myclausen

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta, inkluż mediċini mill-hxejjex. Dan peress li Myclausen jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħrajn. Barra dan mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Myclausen.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin qabel tibda Myclausen:

- azathioprine jew mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni tiegħek (mogħtija wara operazzjoni ta' trapjant)
- cholestyramine (użat biex jikkura kolesterol għoli)
- rifampicin (antibijotiku użat għall-prevenzjoni u l-kura ta' infezzjonijiet bħat-tuberkulozi (TB))
- antaċidi, jew inibituri tal-pompa tal-protoni (użati għall-problemi ta' aċidu fl-istonku bħal indiġestjoni)
- sustanzi li jehlu mal-fosfat (użati minn persuni b'insuffiċjenza kronika tal-kliewi biex inaqqsu l-ammont ta' fosfat li jiġi assorbit fid-demem tagħhom).
- antibijotiċi (użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi)
- isavuconazole (użat biex jittratta infezzjonijiet fungali)
- telmisartan (użat biex jittratta pressjoni għolja)

Vaċċini

Jekk għandek bżonn tiehu tilqima (vaċċin ħaj) waqt li qed tiehu Myclausen, l-ewwel kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. It-tabib tiegħek ikollu jagħtik parir dwar liema vaċċini tista' tiehu.

M'għandekx tagħti demm waqt it-trattament b'Myclausen u għal mill-inqas 6 ġimghat wara li jitwaqqaf it-trattament. Irġiel m'għandhomx jagħtu semen waqt it-trattament b'Myclausen u għal mill-inqas 90 jum wara li jitwaqqaf it-trattament.

Myclausen ma' ikel u xorb

It-teħid ta' ikel u xorb ma għandu l-ebda effett fuq il-kura tiegħek b'Myclausen.

Kontraċezzjoni f'nisa li jieħdu Myclausen

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

- Qabel ma tibda tieħu Myclausen
- Waqt it-trattament kollha tiegħek b'Myclausen
- Għal 6 ġimgħat wara li tieqaf tieħu Myclausen.

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

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

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

Kontraċezzjoni f'irġiel li jieħdu Myclausen

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

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

Tqala u Treddigh

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

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

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

Tqala

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

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

•

Treddigh

Tihux Myclausen jekk qed tredda'. Dan peress li ammonti żgħar tal-medicina jistgħu jghaddu fil-halib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Myclausen għandu effett moderat fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem għodda jew magni. Jekk thossok sturdut, thoss ġismek imtarrax jew thossok konfuż, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek u ssuqx u thaddimx għodda jew magni qabel ma thossok aħjar.

Myclausen fih is-sodju

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Myclausen

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

L-ammont li tiehu jiddependi mit-tip ta' trapjant li kellek. Id-doži tas-soltu huma murija hawn taht. It-trattament se jkompli sakemm ikollok bżonn biex jipprevjeni t-tiċhid tal-organu trapjantat tiegħek.

Trapjant Renali

Adulti

- L-ewwel doża tingħata fi żmien 3 ijiem mill-operazzjoni tat-trapjant.
- Id-doża ta' kuljum hija ta' 8 kapsuli (2 g ta' medicina) li tittiehed bħala 2 doži separati.
- Hu 4 kapsuli filgħodu u wara 4 kapsuli filgħaxija.

Tfal b'età minn 2 sa 18-il sena

- Id-doża mogħtija tvarja skont id-daqs tat-tifel/tifla.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi l-aktar doża xierqa skont it-tul u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek (l-erja tas-superfiċje tal-ġisem imkejla bħala metri kwadri jew "m²"). Id-doża rrakkomandata hija 600 mg għal kull m² li tittiehed darbtejn kuljum.

Trapjant tal-Qalb

Adulti

- L-ewwel doża tingħata fi żmien hamest ijiem mill-operazzjoni tat-trapjant.
- Id-doża ta' kuljum hija 12-il kapsula (3 g ta' medicina) li jittiehdu bħala żewġ doži separati.
- Hu 6 kapsuli filgħodu u wara 6 kapsuli filgħaxija.

Tfal

- M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Myclausen fi tfal bi trapjant tal-qalb.

Trapjant tal-Fwied

Adulti

- L-ewwel doża ta' Myclausen orali tingħatalek mill-inqas erbat ijiem wara li tkun saret l-operazzjoni tat-trapjant, u meta tkun tista' tibla' medicini li jittiehdu mill-halq.
- Id-doża ta' kuljum hija ta' 12-il kapsula kuljum (3 g ta' medicina) li tittiehed bħala żewġ doži separati.
- Hu 6 kapsuli filgħodu u wara 6 kapsuli filgħaxija.

Tfal

- Ma hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Myclausen fi tfal bi trapjant tal-fwied.

Kif ghandek tiehu Myclausen

- Ibla' l-kapsuli shaħ ma' tazza ilma
- Tiftaħhomx u tfarrakhomx
- Tihux kapsuli li huma miftuħin bi ksur jew maqsumin.

Oqghod attent biex ma thallix xi trab minn ġo kapsula mkissra jidhol f'għajnejk jew ħalqek.

- Jekk isehħ dan, laħlah b'ħafna ilma naturali.

Oqghod attent biex ma thallix xi trab minn ġo kapsula mkissra jiġi f'kuntatt mal-ġilda tiegħek.

- Jekk dan isehħ, laħlah sew b'sapun u ilma.

Jekk tiehu aktar Myclausen milli suppost

Jekk tiehu aktar Myclausen milli suppost, kellem tabib jew mur ġo sptar minnufih. Għamel hekk ukoll jekk xi ħadd ieħor jiehu l-medicina tiegħek bi zball. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Myclausen

Jekk f'xi hin tinsa tiehu l-medicina tiegħek, ħudha hekk kif tiftakar. Wara kompli ħudha fil-ħinijiet tas-soltu. Tiehux doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Myclausen

Tieqafx tiehu Myclausen sakemm ma jgħidlekx tagħmel hekk it-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf il-kura tiegħek tista' żżid ir-riskju ta' tiċhid tal-organu trapjantat tiegħek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħall-kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lil tabib minnufih jekk tinnota xi waħda mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – għandu mnejn ikollok bżonn kura medika urġenti:

- ikollok sinjal ta' infezzjoni bħal deni jew uġiġħ fil-grizmejn
- għandek xi tbenġil jew fsada mhux mistennija
- għandek raxx, nefħa fil-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grizmejn, b'diffikultà biex tiehu nifs - jista' jkun qed ikollok reazzjoni allergika serja għall-medicina (bħal anafilassi, anġjoedima).

Problemi tas-soltu

Uħud mill-aktar problemi komuni huma dijarea, tnaqqis fiċ-ċelluli bojod jew ċelluli ħomor tad-demmm tiegħek, infezzjoni u rimettar. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet regolari tad-demmm, biex jiċċekkja għal xi tiddil f':

- in-numru ta' ċelluli tad-demmm tiegħek jew sinjali ta' infezzjonijiet.

It-tfal jistgħu jkunu friskju akbar mill-adulti li jkollhom xi effetti sekondarji. Dawn jinkludu dijarea, infezzjonijiet, inqas ċelluli bojod u inqas ċelluli ħomor fid-demmm.

Il-ġlieda kontra l-infezzjonijiet

Myclausen inaqqas id-difiżi tal-ġisem tiegħek. Dan biex iwaqqfek milli tiċhad it-trapjant tiegħek. B'hekk, ġismek ma jkunx tajjeb daqs s-soltu biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Dan ifisser li tista' tiehu aktar infezzjonijiet mis-soltu. Dan jinkludi infezzjonijiet fil-moħħ, fil-ġilda, fil-ħalq, fl-istonku u fl-imsaren, fil-pulmuni u fis-sistema tal-awrina.

Kanċer tal-limfa u tal-ġilda

Bħal ma jista' jiġri f'pazjenti li qed jieħdu din it-tip ta' medicina (immunosoppressanti), numru żgħir ħafna ta' pazjenti b'Myclausen żviluppaw kanċer tal-ġilda u tat-tessuti limfatiċi.

Effetti mhux mixtieqa ġenerali

Jista' jkollok effetti sekondarji ġenerali li jaffettwaw lill-ġismek kollu. Dawn jinkludu reazzjonijiet allergiċi serji (bħal anafilassi, anġjoedima) deni, thossok għajjen hafna, diffikultà biex torqod, wegġhat (bħal uġiġh fl-istonku, fis-sider, fil-ġogi jew muskoli), uġiġh ta' ras, sintomi ta' influwenza, u nefha.

Effetti oħra mhux mixtieqa jistgħu jinkludu:

Problemi fil-ġilda bħal:

- akne, ponot tad-deni, hruq ta' Sant' Antnin, tkabbir tal-ġilda, telf ta' xagħar, raxx, u ħakk.

Problemi fis-sistema urinarja bħal:

- demm fl-awrina.

Problemi fis-sistema diġestiva u fil-halq bħal:

- nefha fil-ħanek u ulċeri fil-halq,
- infjammazzjoni tal-frixa, kolon jew stonku,
- disturbi gastrointestinali inkluż fsada,
- problemi tal-fwied,
- dijarea, stitikezza, thossok ma tiflaħx (tqalligh), indigestjoni nuqqas ta' aptit, gass.

Problemi fis-sistema nervuża bħal:

- thossok sturdut, imheddel jew imtarraġ,
- tregħid, spażmi tal-muskoli, konvulżjonijiet,
- thossok ansjuż jew depress, bidliet fil-burdata jew ħsibijiet tiegħek.

Problemi fil-qalb u fil-kanali tad-demm bħal:

- bidla fil-pressjoni tad-demm, taħbit tal-qalb mgħaġġel, twessieġh tal-kanali tad-demm .

Problemi fil-pulmun bħal:

- pnemonja, bronkite,
- qtuġh ta' nifs, sogħla, li jistgħu jkunu kkawżati minn bronkjektasi (kundizzjoni fejn il-passaġġi tal-pulmun jintefħu iktar minn normal) jew fibrozi pulmonari (brix tal-pulmun). Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sogħla persistenti jew qtuġh ta' nifs,
- ilma fil-pulmun jew ġos-sider,
- problemi tas-sinus.

Problemi oħra bħal:

- telf ta' piż, gotta, zokkor għoli fid-demm, fsada, tbengil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tkun qed tirrapporta dawn l-effetti sekondarji tista' tgħin li tipprovi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Myclausen

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

M'għandekx tuża din il-medicinal wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f' temperatura taħt 30 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li int m'għandekx tuża'. Dawn il-miżuri jgħinu jiprotezzjoni l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Myclausen

Is-sustanza attiva hi mycophenolate mofetil. Kull kapsula fiha 250 mg mycophenolate mofetil.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula:

Pre-gelatinised starch (maize), croscarmellose sodium, povidone (K 30), magnesium stearate

Qalba tal-kapsula:

Gelatine, titanium, titanium dioxide (E 171)

Kif jidher Myclausen u l-kontenut tal-pakkett:

Kapsuli oblongi u bojod.

Il-kapsuli ta' Myclausen 250 mg jigu f'folji tal-PVC-aluminju b'10 kapsuli. Kull kartuna fiha jew 100 jew 300 kapsula.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Il-Ġermanja

Manifattur

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar l-eliminazzjoni ta' mycophenolic acid fil-ħalib tas-sider tal-bniedem mil-letteratura, il-PRAC iqis li l-eliminazzjoni ta' mycophenolic acid fil-ħalib tas-sider hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom mycophenolate mofetil, mycophenolic acid għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal mycophenolate mofetil, mycophenolic acid is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom mycophenolate mofetil, mycophenolic acid mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.