

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mycloausen 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели кръгли филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mycloausen е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с аlogenна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се провежда от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Дозировка

Употреба при бъбречна трансплантация

Възрастни

Лечението трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложен два пъти дневно (2 g дневна доза).

Педиатрична популация на възраст от 2 до 18 години

Препоръчаната доза микофенолат мофетил е 600 mg/m^2 , прилагани перорално два пъти дневно (до максимална доза 2 g дневно). Таблетките трябва да се предписват само на пациенти с телесна повърхност над $1,5 \text{ m}^2$ при доза 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Педиатрична популация < 2 години

Данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране, и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация

Възрастни

Пероралното лечение с Муслausen трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложени два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация

Липсват данни при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация..

Употреба при чернодробна трансплантация

Възрастни

Интравенозното (i.v.) лечение с микофенолат мофетил трябва да се започне през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение с Муслausen трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчаната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложени два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация

Липсват данни при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

Употреба при специални популации

Старческа възраст

Препоръчаните дози от 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m²) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози, по-високи от 1 g, прилаган два пъти дневно. Тези пациенти трябва също така да се наблюдават внимателно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне

микофенолова киселина (МФК) е активният метаболит на микофенолат мофетил. Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или преустановяване на Муслausen. Няма основание за коригиране на дозата на Муслausen след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

Педиатрична популация

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, таблетките не трябва да се чупят.

4.3 Противопоказания

- Муclausen не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към Муclausen (вж. точка 4.8).
- Муclausen не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6)
- Не трябва да се започва терапия със Муclausen при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6)
- Муclausen не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за профилактика на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).
- Муclausen не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително Муclausen, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Рискът изглежда е свързан по-скоро с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някой специфичен продукт. Като общ съвет за намаляване до минимум на риска от рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително Муclausen, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции включват реактивирани се латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции, причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивирани инфекции при пациенти, получаващи Микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези

случаи, преминаването от Микофенолат мофетил към алтернативен имуносупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на Микофенолат мофетил, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават Микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори. В някои от тези случаи преминаването от Микофенолат мофетил към друг имуносупресор води до подобрене на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи Муclausen, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия Муclausen, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани с Муclausen, трябва да се прави всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението, след това ежесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи да се прекъсне или преустанови лечението с Муclausen.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Муclausen. Промени в терапията с Муclausen трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум рискът от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи Муclausen трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене, или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

Пациентите трябва да се информират, че по време на лечение с Муclausen ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атеноирирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

Стомашно-чревни

Приложението микофенолат мофетил е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация, Муclausen трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Микофенолат мофетил е инхибитор на IMPDH (инозин монофосфат дехидрогеназа). Поради това, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядка наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Взаимодействия

С оглед на значителното намаление на АУС на МФК от колестирамин, необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинирана терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на Муclausen (вж. също точка 4.5). При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействащи лекарства).

Препоръчва се Муclausen да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такава съпътстващо приложение не е изследвано.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

Специални популации

Пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45-49%) и вродени малформации (изчислена честота 23-27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, Муclausen е противопоказан по време на бременност освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детороден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със Муclausen. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция, и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детороден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди започване на лечението с Муclausen, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението, освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилат предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указанията относно

необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (МФКГ се повишава с 8 %) са били минимални и не се считат за клинично значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ, както и концентрациите на ацикловир, се повишават при бъбречно увреждане, има възможност микофенолат мофетил и ацикловир или неговите прекурсори, напр. валацикловир, да се конкурират за тубулната секреция и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол, се прилагат със микофенолат мофетил. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на микофенолат мофетил, приемащи ИПП и пациентите на микофенолат мофетил, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на микофенолат мофетил с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на микофенолат мофетил с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на Myclausen.

Колестирамин

След еднократно прилагане на 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40 % (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При едновременно приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на Myclausen.

Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30 %. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със микофенолат мофетил и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролimus или белатацепт и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи β -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на Муclausen обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато микофенолат мофетил е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза микофенолат мофетил.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно с Муclausen.

Изавуконазол

Повишение на експозицията ($AUC_{0-\infty}$) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

Телмисартан

Едновременното приложение на телмисартан и микофенолат мофетил води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на микофенолат мофетил със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

Ганцикловир

Въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчаните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизма на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на МФК и не се налага коригиране на дозата на Муclausen. При пациенти с бъбречно увреждане, при които Муclausen и ганцикловир или неговите прекурсори, напр. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 5.2).

Рифампицин

Едновременното приложение на микофенолат мофетил и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК ($AUC_{0-12ч}$) с 18 % до 70 % и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на Myclausen за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

Севеламер

Наблюдавано е понижаване на C_{max} и $AUC_{0-12ч}$ на МФК съответно с 30 % и 25 % при едновременно приложение на микофенолат мофетил и севеламер без никакви клинични последици (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак Myclausen да се прилага поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на микофенолат мофетил с други фосфат-свързващи вещества освен севеламер.

Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и C_{max} на МФК, активният метаболит на микофенолат мофетил, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20 % на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) при пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация обаче концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФКГ. По този начин други лекарства, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФКГ и така да се повишат плазмените концентрации на МФКГ или на други лекарства, елиминирани чрез тубулна секреция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия с Myclausen, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

Бременност

Муслausen е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия с Муслausen, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8-10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на Муслausen в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заяшка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на Myclausen е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МРА е мощен тератоген. Не е известно дали МРА присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МРА, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден за пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микофенолат мофетил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Микофенолат мофетил може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции (от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

Таблица 1 Нежелани реакции

Нежелана реакция (MedDRA)	Бъбречна трансплантация 1	Чернодробна трансплантация n	Сърдечна трансплантация
Системно-органен клас	Честота	Честота	Честота
Инфекции и инфестации			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Гуша	Чести	Чести	Много чести
Намалено телло	Чести	Чести	Чести
Психични нарушения			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация 1	Чернодробна трансплантация n	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Нечести	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести
Съдови нарушения			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация 1	Чернодробна трансплантация n	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Хепатобилиарни нарушения			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибиторите на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени заболявания

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-

сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вирус и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV вирус са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, някои от които са били фатални. Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват с микофенолат мофетил.

Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана с микофенолат мофетил, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациенти, изложени на микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със Микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

Специални популации

Педиатрична популация

Видът и честотата на нежеланите реакции по време на едно клинично изпитване, в което са участвали 92 деца на възраст от 2 до 18 години, лекувани перорално с 600 mg/m² микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно. Следните нежелани събития, свързани с лечението, обаче са били по-чести при педиатричната популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които получават микофенолат мофетил като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на Myclausen трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализа ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рецикулация на лекарството (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06

Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища. Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остроото отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на микофенолат мофетил корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94 % от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация. C_{max} на МФК обаче е намалена с 40 % при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

Разпределение

В резултат от ентерохепаталния кръговрат вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата.

Едновременното приложение на колестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40 %, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97 %.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на C_{max} в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ациглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

Елиминиране

Незначително количество от лекарството ($< 1\%$ от дозата) се екскретира като МФК в урината. Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината, а 6% – във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с аутоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно $10,6$ l/час и $8,27$ l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон $11,9$ - $34,9$ l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5 - 11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато микофенолат мофетил се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) средната AUC на МФК е била приблизително с 30% по-малка, а C_{max} приблизително с 40% по-ниска при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация в сравнение с късния посттрансплантационен период (3-6 месеца след трансплантацията).

Специални популации

бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1.73 m²), е с 28 - 75% по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC_{0-12ч} на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC_{0-12ч} на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Не е необходимо Коригиране на дозата на Myclausen.

Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

Педиатрична популация

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 2 до 18 години), лекувани с 600 mg/m² микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК, подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали микофенолат мофетил в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Във всички възрастови групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерон не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на мишки) са показали, че микофенолат мофетил има потенциал да предизвика хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други тестове *in vitro* за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоетичната и лимфната системи са основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са наблюдавани при нива на системна експозиция, равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция, равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната

доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също са били наблюдавани при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция, равни на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

микrokристална целулоза
повидон (К-30)
кроскармелоза натрий
магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

поливинилов алкохол (частично хидролизиран)
титанов диоксид (Е 171)
макрогол 3000
талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 10 филмирани таблетки.
Всяка картонена опаковка съдържа или 50 или 150 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия
Тел.: 0049 (0)30 744 60 12
Факс: 0049 (0)30 744 60 41

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/647/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 Октомври 2010

Дата на последно подновяване: 27 Май 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myclausen 250 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Продълговати, бели капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Myclausen е показан при възрастни и деца и юноши на възраст от 2 до 18 години в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се провежда от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Дозировка

Употреба при бъбречна трансплантация

Възрастни

Лечението трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложен два пъти дневно (2 g дневна доза).

Педиатрична популация на възраст от 2 до 18 години

Препоръчаната доза микофенолат мофетил е 600 mg/m^2 , прилагани перорално два пъти дневно (до максимална доза 2 g дневно). Капсулите трябва да се предписват само на пациенти с телесна повърхност над $1,25 \text{ m}^2$. На пациенти с телесна повърхност от $1,25 \text{ m}^2$ до $1,5 \text{ m}^2$ могат да им бъдат предписвани микофенолат мофетил капсули при доза 750 mg два пъти дневно (1,5 g дневна доза). На пациенти с телесна повърхност над $1,5 \text{ m}^2$ могат да им бъдат предписвани микофенолат мофетил капсули при доза 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Педиатрична популация < 2 години

Данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране, и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация

Възрастни

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложени два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация

Липсват данни при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация..

Употреба при чернодробна трансплантация

Възрастни

Интравенозното (i.v.) лечение с микофенолат мофетил трябва да се приложи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение с Myclausen трябва да започне колкото се може по-скоро след като пациентът може да го понесе. Препоръчаната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложени два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация

Липсват данни при педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

Употреба при специални популации

Старческа възраст

Препоръчителната доза 1 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m²) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози, по-високи от 1 g, прилаган два пъти дневно. Тези пациенти трябва също така да се наблюдават внимателно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне

микофенолова киселина (МФК) е активният метаболит на микофенолат мофетил. Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или преустановяване на Myclausen. Няма основание за коригиране на дозата на Myclausen след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

Педиатрична популация

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

Начин на приложение

За перорално приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, капсулите не трябва да се отварят или разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се в капсулите. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

4.3 Противопоказания

- Муclausen не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към Муclausen (вж. точка 4.8).
- Муclausen не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6)
- Не трябва да се започва терапия със Муclausen при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6)
- Муclausen не трябва да се използва по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за профилактика на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).
- Муclausen не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително Муclausen, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Рискът изглежда е свързан по-скоро с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някой специфичен продукт.

Като общ съвет за намаляване до минимум на риска от рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително Муclausen, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции включват реактивирани се латентни вирусни инфекции като хепатит В или хепатит С и инфекции причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи Микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от Микофенолат мофетил към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на Микофенолат мофетил, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават Микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от Микофенолат мофетил към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи Myclausen, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия Myclausen, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани с Myclausen, трябва да се прави всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението, след това ежемесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи да се прекъсне или преустанови лечението с Myclausen.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Myclausen. Промени в терапията с Myclausen трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум рискът от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи Myclausen трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене, или други прояви на потискане на костномозъчна недостатъчност.

Пациентите трябва да се информират, че по време на лечение с Myclausen ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

Стомашно-чревни

Приложението микофенолат мофетил е свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация, Myclausen трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Микофенолат мофетил е инхибитор на IMPDH (инозин монофосфат дехидрогеназа). Поради това, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядката наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинирана терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива и ефикасността на Муclausen (вж. също точка 4.5). При промяна на комбинираната терапия (напр. от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или премахване на взаимодействащи лекарства).

Препоръчва се Муclausen да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такава съпътстващо приложение не е изследвано.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. също точка 4.5).

Специални популации

Пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45-49%) и вродени малформации (изчислена честота 23-27%) след експозиция на ММФ по време на бременност. Следователно, Муclausen е противопоказан по време на бременност освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението със Муclausen. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция, и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди започване на лечението с Муclausen, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението, освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните

материали ще се подсилят предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (МФКГ се повишава с 8 %) са били минимални и не се считат за клинично значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ, както и концентрациите на ацикловир, се повишават при бъбречно увреждане, има възможност микофенолат мофетил и ацикловир или неговите прекурсори, напр. валацикловир, да се конкурират за тубулната секреция и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол, се прилагат със микофенолат мофетил. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на микофенолат мофетил, приемащи ИПП и пациентите на микофенолат мофетил, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на микофенолат мофетил с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на микофенолат мофетил с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на Myclausen.

Колестирамин

След еднократно прилагане на 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40 % (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При едновременно приложение трябва да се внимава поради възможността за намаление на ефикасността на Myclausen.

Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30 %. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани със микофенолат мофетил и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролimus или белатацепт и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват

промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имуносупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи β -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

Ципрофлоксацин или амоксицилин плус клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50% при реципенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плус клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на Муclausen обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато микофенолат мофетил е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30% след единична доза микофенолат мофетил.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно с Муclausen.

Изавуконазол

Повишение на експозицията ($AUC_{0-\infty}$) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

Телмисартан

Едновременното приложение на телмисартан и микофенолат мофетил води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на микофенолат мофетил със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последиствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

Ганцикловир

Въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчителните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизма на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на МФК и не се налага коригиране на дозата на Муclausen. При пациенти с бъбречно увреждане, при които Муclausen и ганцикловир или неговите прекурсори, напр. валганцикловир, се прилагат едновременно,

трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви

ФАРМАКОДИНАМИКАТА И Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 5.2).

Рифампицин

Едновременното приложение на микофенолат мофетил и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК (AUC_{0-12ч}) с 18 % до 70 % и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се мониторира нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на Муclausen за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

Севеламер

Наблюдавано е понижение на C_{max} и AUC 0-12ч на МФК съответно с 30 % и 25 % при едновременно приложение на микофенолат мофетил и севеламер без никакви клинични последици (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак Муclausen да се прилага поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху резорбцията на МФК. Няма данни за приложението на микофенолат мофетил с други фосфат-свързващи вещества освен севеламер.

Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и C_{max} на МФК, активният метаболит на микофенолат мофетил, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20 % на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) при пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация обаче концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФКГ. По този начин други лекарства, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФКГ и така да се повишат плазмените концентрации на МФКГ или на други лекарства, елиминирани чрез тубулна секреция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапия с Муclausen, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

Бременност

Муclsausen е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност.

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия с Муclsausen, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8-10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27% от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на Муclsausen в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заяшка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, приложението на Myclausen е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МРА е мощен тератоген. Не е известно дали МРА присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МРА, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микофенолат мофетил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Микофенолат мофетил може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни и за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

Таблица 1 Нежелани реакции

Нежелана реакция (MedDRA)	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Системно-органен клас	Честота	Честота	Честота
Инфекции и инфестации			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Гуша	Чести	Чести	Много чести
Намалено тегло	Чести	Чести	Чести
Психични нарушения			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация п	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Нечести	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести
Съдови нарушения			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация п	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Хепатобилиарни нарушения			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибиторите на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени заболявания

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-

сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вирус и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV вирус са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, някои от които са били фатални. Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват с микофенолат мофетил.

Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана с микофенолат мофетил, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациенти, изложени на микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани със Микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

Специални популации

Педиатрична популация

Видът и честотата на нежеланите реакции по време на едно клинично изпитване, в което са участвали 92 деца на възраст от 2 до 18 години, лекувани перорално с 600 mg/m² микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно. Следните нежелани събития, свързани с лечението, обаче са били по-чести при педиатричната популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които получават микофенолат мофетил като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на Myclausen трябва да се прекъсне или дозата да се намали (вж. точка 4.4).

Не може да се очаква, че хемодиализа ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин може да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, АТС код: L04AA06

Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имуносупресивната активност на микофенолат мофетил корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94 % от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация. C_{max} на МФК обаче е намалена с 40 % при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

Разпределение

В резултат от ентерохепаталния кръговрат вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата.

Едновременното приложение на колестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40 %, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97 %.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на C_{max} в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ацилглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

Елиминиране

Незначително количество от лекарството (< 1 % от дозата) се екскретира като МФК в урината.

Пероралното приложение на радиоактивно маркиран микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93 % от приложената доза се открива в урината, а 6 % – във фекалиите. По-голямото количество (около 87 %) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче ($> 100 \mu\text{g/ml}$), малки количества от МФКГ се отстраняват.

Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на OATP, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с автоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция, когато Микофенолат мофетил се прилага едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

Специални популации

бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация $< 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), е с 28-75 % по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3-6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC_{0-12ч} на МФК е сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC_{0-12ч} на МФКГ е 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Не е необходимо Коригиране на дозата на Myclausen.

Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

Педиатрична популация

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация, (на възраст от 2 до 18 години) лекувани с 600 mg/m² микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК, подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали микофенолат мофетил в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Във всички възрастови групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерон не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на мишки) са показали, че микофенолат мофетил има потенциал да предизвика хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други тестове *in vitro* за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/дневно (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоеичната и лимфната системи са основните органи, засегнати при токсикологичните

изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са наблюдавани при нива на системна експозиция, равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция, равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчителната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също са били наблюдавани при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция, равни на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Прежелатинирана скорбяла (царевична)
Кроскармелоза натрий
Повидон (К-30)
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С.

6.5 Данни за опаковката

PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 10 твърди капсули
Всяка картонена опаковка съдържа или 100 или 300 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin

Германия
Тел.: 0049 (0)30 744 60 12
Факс: 0049 (0)30 744 60 41

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/647/003-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 Октомври 2010

Дата на последно подновяване: 27 Май 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОР(Е)НИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

- Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма и на въпросника за проследяване на бременност, включително средства за комуникиране, начин на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да осведоми медицинските специалисти и пациентите относно тератогенността и мутагенността, относно необходимостта от прилагането на тестове за бременност преди началото на терапията с Муclausen, изискванията за контрацепция при пациентите мъже и жени и какво трябва да се прави в случай на възникване на бременност по време на лечение със Муclausen.

Във всяка ДЧ, в която Муclausen е на пазара, ПРУ трябва да подsigури предоставянето на следния обучителен пакет на всички медицински специалисти и пациенти, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Муclausen:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Ръководство за пациентите

Обучителните материали трябва да се въведат до четири месеца след приключването на тази процедура и трябва да съдържат следните основни елементи:

Трябва да се предоставят отделни ръководства за медицинските специалисти и пациентите. Текстът за пациентите трябва да е подходящо обособен за мъже и жени. Тези ръководства трябва да обхванат следните области:

- Въведение към всяко ръководство, което трябва да уведомява читателите, че целта на това ръководство е да ги информира, че трябва да се избягва фетална експозиция и как да се сведе до минимум риска от вродени дефекти и аборт, свързани с микофенолат мофетил. Макар това ръководство да е много важно, то не предоставя пълна информация относно микофенолат мофетил; освен това доставяните с лекарството КХП (за медицински специалисти) и листовката (за пациенти) също трябва да се прочетат внимателно.
- Основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил при хора. Тази точка ще предостави важна основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил. Тя ще даде подробности относно естеството и величината на риска в съответствие с информацията, дадена в КХП. Информацията, предоставена в тази точка, ще улесни правилното разбиране на риска и ще обясни причината за следните мерки за предпазване от забременяване. В ръководствата трябва също да се споменава, че пациентите не трябва да дават това лекарство на друг човек.
- Консултиране на пациенти: В тази точка трябва да се подчертае значението на задълбочен, информативен и постоянен диалог между пациента и медицинския специалист относно рисковете за бременността, свързани с микофенолат мофетил и съответните стратегии за свеждането му до минимум, включващи избори за алтернативно лечение, ако е приложимо. Трябва да се подчертае необходимостта от планирането на бременността.
- Необходимостта да се избягва фетална експозиция: Изискванията за контрацепция при пациентите с репродуктивен потенциал преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Трябва да се обяснят изискванията за контрацепцията при сексуално активните пациенти мъже (включително вазектомирани мъже) и пациентките с детероден потенциал. Трябва ясно да се заяви необходимостта от контрацепция преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил, включително подробности относно продължителността на времето след спирането на терапията, през което трябва да се продължи контрацепцията.

Освен това, в текста, отнасящ се до жените, трябва да се обясни изискването за тест за бременност преди и по време на терапията с микофенолат мофетил; включително съвета за два негативни теста за бременност преди началото на терапията и значението на времето на провеждане на тези тестове. Трябва да се обясни също и необходимостта от последващи тестове за бременност по време на лечението.

- Съвет към пациентите да не даряват кръв по време на терапията или най-малко 6 седмици след преустановяването на микофенолат. Освен това, мъжете не трябва да даряват сперма по време на терапията или в продължение на 90 дни след преустановяването на микофенолат.
- Съвет относно как да се действа при настъпване на бременност или съмнение за бременност по време на лечението или малко след лечение с микофенолат мофетил.

Пациентите трябва да са информирани, че не трябва да спират приема на микофенолат мофетил, но че трябва незабавно да се свържат със своя лекар. Трябва да се обясни, че правилните действия, основани на преценката на личното съотношение полза/риск, ще се определят във всеки отделен случай при обсъждане между лекуващия лекар и пациента.

Освен това, трябва да се съгласува с националните компетентни органи въпросник за проследяване на бременността, включващ подробности относно експозицията по време на бременност, времето и дозата, продължителността на терапията преди и по време на бременността, едновременно прилаганите лекарства, известни тератогенни рискове и пълни детайли за вродените малформации, както и той да се въведе до четири месеца след приключването на тази процедура.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муclausen 500 mg филмирани таблетки
Микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Трябва да се внимава при използването на Муclausen филмирани таблетки.
Не чупете и не разтрошавайте таблетките.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/647/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myclausen 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муclausen 500 mg филмирани таблетки
Микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

150 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Трябва да се внимава при използването на Муclausen филмирани таблетки.
Не чупете и не разтрошавайте таблетките.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/647/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myclausen 500 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муclausen 500 mg филмирани таблетки
Микофенолат мофетил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муclausen 250 mg твърди капсули
Микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 твърди капсули
300 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Трябва да се внимава при използването на Муclausen капсули.
Не отваряйте и не разтрошавайте капсулите, не вдишвайте праха от капсулите и не му позволявайте да докосва кожата Ви.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/647/003 (100 твърди капсули)
EU/1/10/647/004 (300 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myclausen 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муclausen 250 mg твърди капсули
Микофенолат мофетил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Passauer Pharma GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Myclausen 500 mg филмирани таблетки Микофенолат мофетил (Mycophenolate mofetil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично само на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните болестни признаци са същите като Вашите.
- Ако получите някоя от нежеланите лекарствени реакции, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички нежелани лекарствени реакции, които не са изброени в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Myclausen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Myclausen
3. Как да приемате Myclausen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Myclausen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Myclausen и за какво се използва

Myclausen съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

Myclausen се използва за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек, сърце или черен дроб.

Myclausen трябва да се използва заедно с други лекарства:

- циклоспорин и кортикостероиди.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Myclausen

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията.

Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

Не приемайте Myclausen

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.

- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате че може да сте бременна
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Муclausen.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар непосредствено преди да започнете лечение с Муclausen

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- ако имате неочаквано кръвонасядане или кървене
- ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате Муclausen.
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар преди да започнете лечение с Муclausen.

Ефект на слънчевата светлина

Муclausen намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, съществува повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането си на слънце и UV светлина. Направете това като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 2 години, тъй като въз основа на ограничените данни за безопасност и ефикасност за тази възрастова група не могат да се направят препоръки по отношение на дозата.

Други лекарства и Муclausen

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, включително и растителни лекарства. Това е така, защото Муclausen може да повлияе начина, по който някои лекарства действат. Също така други лекарства може да повлияят действието на Муclausen.

По-специално, преди да започнете лечение със Муclausen, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система (давани след операцията за трансплантация)
- холестирамин (използван за лечение на повишен холестерол)
- рифампицин (антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ))
- антиацидни средства или инхибитори на протонната помпа (използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане)
- средства, свързващи фосфатите (използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта).
- антибиотици (използвани за лечение на бактериални инфекции)
- изавуконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- телмисартан (използван за лечение на високо кръвно налягане).

Ваксини

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато приемате Муclausen, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със Муclausen или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със Муclausen или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

Прием на Муclausen с храна и напитки

Приемът на храна и напитки няма ефект върху лечението със Муclausen.

Контрацепция при жени, приемащи Муclausen

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със Муclausen. Това включва периода:

- преди започване на приема на Муclausen
- по време на цялото лечение със Муclausen
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на Муclausen.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас::

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип ХУ, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

Контрацепция при мъже, които приемат Муclausen

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на Муclausen.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия

лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате Myclausen, докато не говорите с него.

Бременност

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка уста/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

Кърмене

Не приемайте Myclausen, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Myclausen повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

Myclausen съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Myclausen

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемете

Количеството, което приемате зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

Трансплантация на бъбрек

Възрастни

- Първата доза се дава до 3 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 4 таблетки (2 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 2 таблетки сутрин и след това 2 таблетки вечер.

Деца на възраст от 2 до 18 години

- Прилаганата доза ще варира в зависимост от физическите показатели на детето.
- Вашият лекар ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теллото на Вашето дете (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²“). Препоръчаната доза е 600 mg/m² два пъти дневно.

Трансплантация на сърце

Възрастни

- Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 6 таблетки (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на Myclausen при деца със сърдечна трансплантация.

Трансплантация на черен дроб

Възрастни

- Първата доза Myclausen, която се приема през устата, ще Ви се даде най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Вие ще можете да преглъщате лекарства през устата.
- Дневната доза е 6 таблетки (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на Myclausen при деца с чернодробна трансплантация.

Как да приемате Myclausen

- Погълнете таблетките цели, с чаша вода.
- Не ги чупете и не ги разтрошавайте.

Ако сте приели повече от необходимата доза Myclausen

Ако сте приели повече Myclausen, отколкото трябва, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Направете същото, ако някой друг случайно приеме Вашето лекарство. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Myclausen

Ако някога забравите да приемете лекарството, вземете го веднага след като си спомните. След това продължете да го приемате в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Myclausen

Не спирайте приема на Myclausen, освен ако лекуващият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите вероятността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с лекар веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- имате неочаквано насиняване или кървене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане - може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

Обичайни проблеми

Някои от по-обичайните проблеми са диария, намаляване на белите кръвни клетки или на червените кръвни клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни тестове, за да проследява промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

Вероятността за получаване на някои нежелани реакции може да бъде по-голяма при децата отколкото при възрастните. Те включват диария, инфекции, по-малко бели или червени клетки в кръвта.

Борба с инфекциите

Musclausen намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, организмът Ви няма да може да се бори с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

Рак на кожата и лимфата

Както при пациентите, които приемат този вид лекарства (имуносуперсори), много малък брой от пациентите, получавали Musclausen, могат да развият рак на лимфната тъкан и кожата.

Общи нежелани реакции

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (като анафилаксия, ангионевротичен оток), повишена температура, чувство на силна умора, безсъние, болки (в стомаха, гръдния кош, ставите или мускулите), главоболие, грипоподобни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

Кожни проблеми като:

- акне, херпес, херпес зостер, кожни образувания, косопад, обрив, сърбеж.

Проблеми с уринирането като:

- кръв в урината.

Проблеми с храносмилателната система и устата като:

- подуване на венците и язви в устата
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха
- стомашно-чревни проблеми, включително кървене
- чернодробни нарушения
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

Проблеми с нервната система като:

- чувство на замаяност, сънливост или изтръпване
- треперене, мускулни спазми, гърчове
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове като:

- промяна в кръвното налягане, ускорен сърдечен ритъм, разширяване на кръвоносните съдове.

Проблеми с белите дробове като:

- пневмония, бронхит
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазия (състояние, при което белодробните дихателни пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белия дроб). Консултирайте се с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.
- течност в белите дробове или в гръдния кош
- проблеми със синусите.

Други проблеми като:

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Myclausen

Съхранявайте това лекарство на място, далеч от погледа и недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху блистера и картонената опаковка (ЕХР/Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Myclausen

Активното вещество е микофенолат мофетил.
Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката:
Микрокристална целулоза, повидон (К-30), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:
Поливинилов алкохол (частично хидролизиран), титанов диоксид (Е 171), макрогол 3000, талк

Как изглежда Myclausen и какво съдържа опаковката

Бели кръгли филмирани таблетки.
Myclausen 500 mg филмирани таблетки се предлага в PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 10 таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа или 50 или 150 таблетки .

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

Производител

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-1211

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Дата на последна редакция на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Муclausen 250 твърди капсули Микофенолат мофетил (Mycophenolate mofetil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично само на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните болестни признаци са същите като Вашите.
- Ако получите някоя от нежеланите лекарствени реакции, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички нежелани лекарствени реакции, които не са изброени в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Муclausen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Муclausen
3. Как да приемате Муclausen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Муclausen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Муclausen и за какво се използва

Муclausen съдържа микофенолат мофетил.

- Той принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“.

Муclausen се използва за предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган от Вашия организъм.

- Бъбрек, сърце или черен дроб.

Муclausen трябва да се използва заедно с други лекарства:

- циклоспорин и кортикостероиди.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Муclausen

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията.

Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки“ и „Бременност и кърмене“.

Не приемайте Муclausen

- Ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.

- Ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате че може да сте бременна
- Ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“).
- Ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Муclausen.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар непосредствено преди да започнете лечение с Муclausen

- Ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти
- ако имате симптоми на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- ако имате неочаквано кръвонасядане или кървене
- ако някога сте имали проблем с храносмилателната система, напр. стомашна язва
- ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате Муclausen.
- Ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете веднага с Вашия лекар преди да започнете лечение с Муclausen.

Ефект на слънчевата светлина

Муclausen намалява защитните сили на организма Ви. Поради това, съществува повишен риск от рак на кожата. Ограничете излагането си на слънце и UV светлина. Направете това като:

- носите защитно облекло, което покрива също главата, шията, ръцете и краката
- използвате слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 2 години, тъй като въз основа на ограничените данни за безопасност и ефикасност за тази възрастова група не могат да се направят препоръки по отношение на дозата.

Други лекарства и Муclausen

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Това включва лекарства, които сте си купили без рецепта, включително и растителни лекарства. Това е така, защото Муclausen може да повлияе начина, по който някои лекарства действат. Също така други лекарства може да повлияят действието на Муclausen.

По-специално, преди да започнете лечение със Муclausen, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:

- азатиоприн или други лекарства, които потискат имунната система (давани след операцията за трансплантация)
- холестирамин (използван за лечение на повишен холестерол)
- рифампицин (антибиотик, използван за профилактика и лечение на инфекции, напр. туберкулоза (ТВ))
- антиацидни средства или инхибитори на протонната помпа (използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане)
- средства, свързващи фосфатите (използвани от хора с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване на количеството фосфати, които се абсорбират в кръвта).
- антибиотици (използвани за лечение на бактериални инфекции)
- изавуконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- телмисартан (използван за лечение на високо кръвно налягане).

Ваксини

Ако се нуждаете от ваксинация (жива ваксина), докато приемате Муclausen, говорете първо с Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще Ви посъветва какви ваксини може да използвате.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението със Муclausen или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението със Муclausen или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

Прием на Муclausen с храна и напитки

Приемът на храна и напитки няма ефект върху лечението със Муclausen.

Контрацепция при жени, приемащи Муclausen

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция със Муclausen. Това включва периода:

- преди започване на приема на Муclausen
- по време на цялото лечение със Муclausen
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на Муclausen.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете)
- Фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия)
- Матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия)
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог)
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип ХУ, синдром на Turner или агенезия на матката
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

Контрацепция при мъже, които приемат Муclausen

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на Муclausen.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия

лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате Myclausen, докато не говорите с него.

Бременност

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50%) и на тежки вродени малформации (23-27%) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка устна/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (organ, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

Кърмене

Не приемайте Myclausen, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Myclausen повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате и да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

Myclausen съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Myclausen

Винаги приемайте това лекарствоточно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемете

Количеството, което приемате зависи от вида на Вашата трансплантация. Обичайните дози са показани по-долу. Лечението ще продължи толкова дълго, колкото се налага, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган.

Трансплантация на бъбрек

Възрастни

- Първата доза се дава до 3 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 8 капсули (2 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 4 капсули сутрин и след това 4 капсули вечер.

Деца на възраст от 2 до 18 години

- Прилаганата доза ще варира в зависимост от физическите показатели на детето.
- Вашият лекар ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на Вашето дете (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²“). Препоръчаната доза е 600 mg/m² два пъти дневно.

Трансплантация на сърце

Възрастни

- Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация.
- Дневната доза е 12 капсули (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.

- Вземете 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на Myclausen при деца със сърдечна трансплантация.

Трансплантация на черен дроб

Възрастни

- Първата доза Myclausen, която се приема през устата, ще Ви се даде най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Вие ще можете да преглъщате лекарства през устата.
- Дневната доза е 12 капсули (3 g от лекарството), приети като 2 отделни дози.
- Вземете 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

Деца

- Няма информация относно употребата на Myclausen при деца с чернодробна трансплантация.

Как да приемате Myclausen

- Поглъщайте капсулите цели, с чаша вода.
- Не ги отваряйте и не ги разтрошавайте.
- Не приемайте капсули, които са отворени или разделени.

Внимавайте да не попадне прах от вътрешността на счупена капсула в очите или устата Ви.

- Ако това се случи, ги изплакнете обилно с чиста вода.

Внимавайте да не попадне прах от вътрешността на счупена капсула върху кожата Ви.

- Ако това се случи, изплакнете участъка старателно със сапун и вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Myclausen

Ако сте приели повече Myclausen, отколкото трябва, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Направете същото, ако някой друг случайно приеме Вашето лекарство. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Myclausen

Ако някога забравите да приемете лекарството, вземете го веднага след като си спомните. След това продължете да го приемате в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Myclausen

Не спирайте приема на Myclausen, освен ако лекуващият лекар не Ви каже. Ако спрете лечението си, може да увеличите вероятността за отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с лекар веднага, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- имате признаци на инфекция, напр. висока температура или болки в гърлото
- имате неочаквано насиняване или кървене
- имате обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, със затруднено дишане -

може да имате сериозна алергична реакция към лекарството (напр. анафилаксия, ангиоедем).

Обичайни проблеми

Някои от по-обичайните проблеми са диария, намаляване на белите кръвни клетки или на червените кръвни клетки в кръвта Ви, инфекция и повръщане. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни тестове, за да проследява промени в:

- броя на кръвните клетки или признаци на инфекция.

Вероятността за получаване на някои нежелани реакции може да бъде по-голяма при децата отколкото при възрастните. Те включват диария, инфекции, по-малко бели или червени клетки в кръвта.

Борба с инфекциите

Муclausen намалява защитните сили на организма Ви. Това се прави, за да се спре отхвърлянето на трансплантирания орган. В резултат на това, организмът Ви няма да може да се бори с инфекциите така добре, както обикновено. Това означава, че може да се заразите с повече инфекции от обикновено. Те включват инфекции на мозъка, кожата, устата, стомаха и червата, белите дробове и пикочната система.

Рак на кожата и лимфата

Както при пациентите, които приемат този вид лекарства (имуносуперсори), много малък брой от пациентите, на Муclausen, могат да развият рак на лимфната тъкан и кожата.

Общи нежелани реакции

Може да получите общи нежелани реакции, засягащи организма Ви като цяло. Те включват сериозни алергични реакции (като анафилаксия, ангионевротичен оток), повишена температура, чувство на силна умора, безсъние, болки (в стомаха, гръдния кош, ставите или мускулите), главоболие, грипоподобни симптоми и подуване.

Другите нежелани реакции може да включват:

Кожни проблеми като:

- акне, херпес, херпес зостер, кожни образувания, косопад, обрив, сърбеж.

Проблеми с уринирането като:

- кръв в урината.

Проблеми с храносмилателната система и устата като:

- подуване на венците и язви в устата
- възпаление на панкреаса, дебелото черво или стомаха
- стомашно-чревни проблеми, включително кървене
- чернодробни нарушения
- диария, запек, позиви за повръщане (гадене), нарушено храносмилане, загуба на апетит, отделяне на газове.

Проблеми с нервната система като:

- чувство на замаяност, сънливост или изтръпване
- треперене, мускулни спазми, гърчове
- чувство на тревожност или депресия, промени в настроението или мислите.

Проблеми със сърцето и кръвоносните съдове като:

- промяна в кръвното налягане, ускорен сърдечен ритъм, разширяване на кръвоносните съдове.

Проблеми с белите дробове като:

- пневмония, бронхит
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазия (състояние, при което

белодробните дихателни пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белия дроб). Консултирайте се с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух.

- течност в белите дробове или в гръдния кош
- проблеми със синусите.

Други проблеми като:

- загуба на тегло, подагра, висока кръвна захар, кървене, насиняване.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Myclausen

Съхранявайте това лекарство на място далеч от погледа и недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (EXP/Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа Myclausen

Активното вещество е микофенолат мофетил. Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

Другите съставки са:

Съдържание на капсулата:

Прежелатинирана скорбяла (царевична), кроскармелоза натрий, повидон (К-30), магнезиев стеарат

Състав на капсулата:

Желатин, титанов диоксид (E 171)

Как изглежда Myclausen и какво съдържа опаковката

Бели продълговати капсули.

Myclausen 250 mg капсули се предлага в PVC-алуминиев блистер, съдържащ 10 капсули. Всяка картонена опаковка съдържа или 100 или 300 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin
Германия

Производител
Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

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

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

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

Дата на последната редакция на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за микофенолат мофетил, микофенолова киселина, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата за екскреция на микофенолова киселина в кърмата, PRAC счита, че екскреция на микофенолова киселина в кърмата най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи микофенолат мофетил, микофенолова киселина, трябва съответно да се измени.

След като прегледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за микофенолат мофетил, микофенолова киселина CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) микофенолат мофетил, микофенолова киселина, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.