

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka: tělo tobolky je karamelové neprůhledné s černě vytištěným číslem "250".
Víčko tobolky je světle modré neprůhledné s černě vytištěným písmenem "M".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Myfenax je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u dospělých a pediatrických (ve věku od 1 roku do 18 let) pacientů po alogení transplantaci ledviny, srdce nebo jater.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

Dávkování

Dospělí

Transplantace ledviny

Léčba má být zahájena během 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledviny je 1 g podávaný dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Transplantace srdce

Léčbu je třeba zahájit během 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Transplantace jater

První 4 dny po transplantaci jater se podává intravenózní léčba mofetil-mykofenolátem, perorální léčba mofetil-mykofenolátem má být zahájena co nejdříve, jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka u pacientů po transplantaci jater je 1,5 g podávaných dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace (ve věku od 1 roku do 18 let)

Informace o dávkování u pediatrických pacientů uvedené v tomto bodu se vztahují na všechny perorální formy mofetil-mykofenolátu. Různé perorální formy nemají být nahrazovány bez klinického dohledu.

Doporučená úvodní dávka u pediatrických pacientů po transplantaci ledvin, srdce a jater je 600 mg/m² (plochy povrchu těla) perorální formy mofetil-mykofenolátu podávaná dvakrát denně (maximální úvodní denní dávka nesmí být vyšší než 2 g nebo 10 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]).

Dávka a forma přípravku mají být individualizovány na základě klinického hodnocení. Pokud je doporučená úvodní dávka dobře tolerována, ale nevede u pediatrických pacientů po transplantaci srdce a jater k adekvátní imunosupresi, může být dávka zvýšena na 900 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g nebo 15 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]). Doporučená udržovací dávka pro pediatrické pacienty po transplantaci ledvin zůstává 600 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 2 g nebo 10 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]).

Mofetil-mykofenolát prášek pro perorální suspenzi (1 g/5 ml) má být používán pacienty, kteří nejsou schopni spolknout tobolky a tablety a/nebo mají plochu povrchu těla menší než 1,25 m², a to z důvodu zvýšeného rizika udušení. Pacientům s plochou povrchu těla od 1,25 do 1,5 m² mohou být tobolky mofetil-mykofenolátu předepsány v dávce 750 mg dvakrát denně (denní dávka 1,5 g). Pacientům s plochou povrchu těla větší než 1,5 m² mohou být předepsány tobolky nebo tablety mofetil-mykofenolátu v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g). Vzhledem k tomu, že v této věkové skupině (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby; proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

Použití u zvláštní populace

Starší pacienti

Doporučená dávka 1 g podávaná dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m²) po uplynutí akutního posttransplantačního období nemají překročit dávku 1 g podávanou dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba také pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým postižením ledvin.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba úprava dávkování. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým postižením jaterního parenchymu.

Léčba v průběhu rejekce transplantátu

Dospělí

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA; redukce dávky nebo přerušení léčby není nutné. Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

Způsob podání

Perorální podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, nemají se tobolky otvírat nebo drtit, aby se zabránilo vdechování nebo přímému kontaktu prášku v tobolkách s kůží nebo sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Myfenax se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na tento léčivý přípravek (viz bod 4.8).

Léčbu nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Léčba nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení neúmyslného použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

Léčba se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Léčba nesmí být podávána kojícím ženám (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků, zahrnujících přípravek Myfenax jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně mofetil-mykofenolátu, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepsy (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z mofetil-mykofenolátu na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiectázie. V některých případech vedla změna léčby z mofetil-mykofenolátu na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiectázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem je třeba monitorovat možný rozvoj neutropenie, která může být důsledkem samotné léčby, současně podávaných přípravků, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím mofetil-mykofenolát je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), může být vhodné přerušeni nebo ukončení léčby mofetil-mykofenolátem.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem v kombinaci s jinými imunosupresivy byly popsány případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA). Mechanismus vzniku PRCA indukovaného mofetil-mykofenolátem není znám. Snížení dávky mofetil-mykofenolátu nebo jeho vysazení může být řešením PRCA. Změna terapie mofetil-mykofenolátem se má provést pouze pod přísným dohledem příjemců transplantátu, aby se minimalizovalo riziko odhojení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající mofetil-mykofenolát musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem může být vakcinace méně účinná a že nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař se má řídit národními směrnicemi vakcinace proti chřipce.

Gastrointestinální trakt

Podávání mofetil-mykofenolátu je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Léčbu je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

Mykofenolát je inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto nemá být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferázy (HGPRT) jako jsou Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, (např. kolestyramin, antibiotika), mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin mykofenolátu a jeho účinnosti (viz též bod 4.5) používány s opatrností.

Je doporučeno, aby mofetil-mykofenolát nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolátu se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

Sledování hladiny léků

Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Velmi omezené údaje z doby po uvedení na trh naznačují vyšší četnost výskytu následujících nežádoucích příhod u pacientů mladších 6 let ve srovnání se staršími pacienty:

- lymfomy a jiné malignity, zejména posttransplantační lymfoproliferativní poruchy u pacientů po transplantaci srdce.
- poruchy krve a lymfatického systému včetně anemie a neutropenie u pacientů po transplantaci srdce. To platí pro děti mladší 6 let ve srovnání se staršími pacienty a ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci jater/ledvin.
U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně během prvního měsíce, dvakrát měsíčně během druhého a třetího měsíce léčby a poté každý měsíc během prvního roku. Pokud se objeví neutropenie, může být vhodné přerušit nebo ukončit podávání mofetil-mykofenolátu.
- gastrointestinální poruchy včetně průjmu a zvracení.
Léčba má být podávána s opatrností u pacientů s aktivním závažným onemocněním trávicího systému.

Starší pacienti

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici mofetil-mykofenolátu v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je léčba kontraindikována během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vad je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby mofetil-mykofenolátem, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály

zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započatím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolátu současně s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru v porovnání s acyklovirem samotným. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolický glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renální nedostatečnosti stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, soutěžit o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byla antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávána současně s mofetil-mykofenolátem, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze mofetil-mykofenolát, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl mofetil-mykofenolát podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním mofetil-mykofenolátu společně s inhibitory protonové pumpy.

Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. kolestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mofetil-mykofenolátu.

Kolestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4 g kolestyraminu (tříkrát denně), došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a bod 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mofetil-mykofenolátu.

Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, pokud je zastaveno současné podávání CsA, je nutné očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání mofetil-mykofenolátu a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty,

kterí dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek mofetil-mykofenolátu (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující β -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA.

K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin v období před podáním dávky nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování mofetil-mykofenolátu nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie by mělo být prováděno pečlivé klinické sledování.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání mofetil-mykofenolátu souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce mofetil-mykofenolátu snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s mofetil-mykofenolátem je doporučeno postupovat s opatrností.

Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35 %.

Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s mofetil-mykofenolátem vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými mofetil-mykofenolátem s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mofetil-mykofenolátu a intravenózního gancikloviru a na základě známého vlivu renální nedostatečnosti na farmakokinetiku mofetil-mykofenolátu (viz bod 4.2) a gancikloviru, lze předpokládat, že současné podání obou látek (které soutěží o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Nepředpokládá se podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA a není nutná úprava dávek mofetil-mykofenolátu. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace mofetil-mykofenolátu a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

Perorální kontraceptiva

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 5.2).

Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, vedlo současné podávání mofetil-mykofenolátu a rifampicinu k poklesu expozice MPA (AUC_{0-12h}) o 18–70 %. Proto se při současném podávání rifampicinu doporučuje monitorovat hladiny MPA a vhodně upravit dávky mofetil-mykofenolátu tak, aby při současném podávání obou látek klinický účinek zůstal zachován.

Sevelamer

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu a sevelameru byl pozorován pokles C_{max} a AUC_{0-12h} MPA o 30 %, resp. o 25 %, bez jakýchkoli klinických následků (t.j. rejekce střevu). Doporučuje se však podávat mofetil-mykofenolát nejméně hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání mofetil-mykofenolátu s jinými látkami vázícími fosfát než je sevelamer.

Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba mofetil-mykofenolátem a takrolimem, nemělo současné podání takrolimu významný vliv na AUC ani na C_{max} MPA, účinného metabolitu mofetil-mykofenolátu. Naproti tomu u pacientů po transplantaci jater došlo při podání opakované dávky mofetil-mykofenolátu (1,5 g dvakrát denně, ráno a večer) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20 %. Nicméně u pacientů po transplantaci ledvin se nezdály být koncentrace takrolimu ovlivněny mofetil-mykofenolátem (viz též bod 4.4).

Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Během užívání mofetil-mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

Těhotenství

Mofetil-mykofenolát je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva negativní těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8-10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8-10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8-10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho).
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity.
- Abnormality očí (např. kolobom).
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa.
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie).
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jícnu).
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida.
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie.
- Vrozená cysta plexus chorioideus.
- Ageneze septum pellucidum.
- Ageneze čichového nervu.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Podle omezených údajů je kyselina mykofenolová vylučována do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených kyselinou mykofenolovou u kojených dětí, je léčba u kojících matek kontraindikována (viz bod 4.3).

Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoli účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samců potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 až 2násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně 0,3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. U mládřat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mofetil-mykofenolát má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba může vyvolat somnolenci, zmatenost, závrať, třes nebo hypotenzi, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním mofetil-mykofenolátu v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ pacientů) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvlášť pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících léčbu mofetil-mykofenolátem u dospělých a dospívajících nebo během sledování v době po uvedení na trh

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidemie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcemie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatemie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikemie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
Psychiatrické poruchy			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Insomnie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté

Poruchy nervového systému			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Řihání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté

Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinemie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Edém	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Malignity

Pacienti v imunosupresivních režimech zahrnujících kombinace léčivých přípravků včetně mofetil-mykofenolátu, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést k úmrtí) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických hodnoceních u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, cytomegalovirová (CMV) virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně mofetil-mykofenolátu byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anemie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (viz bod 4.4). U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily úmrtím.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených mofetil-mykofenolátem. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající mofetil-mykofenolát.

Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během pivotních klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s mofetil-mykofenolátem byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolátu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených přípravkem obsahujícím mofetil-mykofenolát v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiectázie.

Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během pivotních klinických hodnocení byl velmi často hlášen edém včetně periferního edému, edému obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků byly hodnoceny v dlouhodobé klinické studii, do které bylo zařazeno 33 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny ve věku od 3 do 18 let, kterým bylo podáváno 23 mg/kg mofetil-mykofenolátu perorálně dvakrát denně. Celkově byl bezpečnostní profil u těchto 33 dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých příjemců alograftů solidních orgánů.

Podobná pozorování byla provedena v další klinické studii, do které bylo zařazeno 100 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny ve věku od 1 roku do 18 let. Druh a četnost nežádoucích účinků u pacientů, kterým bylo podáváno 600 mg/m², až 1 g/m² mofetil-mykofenolátu perorálně dvakrát denně, byly srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů, kterým byl podáván 1 g mofetil-mykofenolátu dvakrát denně. Přehled častěji se vyskytujících nežádoucích účinků je uveden v tabulce 2 níže:

Tabulka 2. Souhrn nežádoucích účinků pozorovaných častěji ve studii zkoumající mofetil-mykofenolát u 100 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny (dávkování podle věku/plochy povrchu těla [600 mg/m², až 1 g/m² dvakrát denně])

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	< 6 let (n = 33)	6-11 let (n = 34)	12-18 let (n = 33)
Infekce a infestace	Velmi časté (48,5 %)	Velmi časté (44,1 %)	Velmi časté (51,5 %)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Leukopenie	Velmi časté (30,3 %)	Velmi časté (29,4 %)	Velmi časté (12,1 %)
Anémie	Velmi časté (51,5 %)	Velmi časté (32,4 %)	Velmi časté (27,3 %)
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté (87,9 %)	Velmi časté (67,6 %)	Velmi časté (30,3 %)
Zvracení	Velmi časté (69,7 %)	Velmi časté (44,1 %)	Velmi časté (36,4 %)

Na základě omezených údajů z podskupiny pacientů (tj. 33 ze 100 pacientů) byla u dětí mladších 6 let zaznamenána vyšší četnost výskytu těžkých průjmů (časté; 9,1 %) a mukokutánní kandidózy (velmi

časté; 21,2 %) ve srovnání se starší pediatrickou skupinou, u kterého nebyly hlášeny žádné případy těžkých průjmů (0,0 %) a výskyt mukokutánní kandidózy byl častý (7,5 %).

Na základě dostupné lékařské literatury o pediatrických pacientech po transplantaci jater a srdce odpovídá druh a četnost hlášených nežádoucích účinků těm, které byly pozorovány u pediatrických a dospělých pacientů po transplantaci ledvin.

Velmi omezené údaje z doby po uvedení na trh naznačují vyšší četnost výskytu následujících nežádoucích účinků u pacientů mladších 6 let ve srovnání se staršími pacienty (viz bod 4.4):

- lymfomy a jiné malignity, zejména posttransplantační lymfoproliferativní poruchy u pacientů po transplantaci srdce
- poruchy krve a lymfatického systému včetně anemie a neutropenie u pacientů ve věku do 6 let ve srovnání se staršími pacienty po transplantaci srdce a ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci jater/ledvin
- gastrointestinální poruchy včetně průjmu a zvracení.

Pacienti ve věku do 2 let po transplantaci ledviny mohou být ve srovnání se staršími pacienty vystaveni vyššímu riziku infekcí a respiračních příhod. Tyto údaje však mají být interpretovány s opatrností vzhledem k velmi omezenému počtu hlášení z doby po uvedení na trh týkajících se stejných pacientů trpících vícečetnými infekcemi.

V případě výskytu nežádoucích účinků může být nutné dočasné snížení dávky nebo přerušení léčby dle klinické potřeby.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají mofetil-mykofenolát jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do gastrointestinálního traktu a plicního edému.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických hodnoceních i po uvedení přípravku na trh. V naprosté většině těchto případů buď nebyly hlášeny nežádoucí příhody, nebo byly v souladu se známým bezpečnostním profilem léčivého přípravku a měly příznivý průběh. Po uvedení na trh však byly pozorovány ojedinělé závažné nežádoucí příhody včetně fatálního případu.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání mofetil-mykofenolátu přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že je klinicky významné množství MPA nebo MPAG možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, ne-kompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mofetil-mykofenolátu a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita mofetil-mykofenolátu odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mofetil-mykofenolátu počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s intravenózně podaným mofetil-mykofenolátem. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mofetil-mykofenolátu, když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům po transplantaci ledvin. Hodnota C_{max} MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mofetil-mykofenolát není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6-12 hodin po podání objevují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání kolestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40 % snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci. MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázána z 97 % na plazmatický albumin.

V době krátce po transplantaci (< 40 dnů po transplantaci) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty C_{max} o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolátu (průjem, leukopenie).

Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (< 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolátu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno močí a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG ($> 100 \mu\text{g/ml}$) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukuronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance $10,6 \text{ l/h}$, resp. $8,27 \text{ l/h}$ a poločasy 17 h . U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí $11,9 - 34,9 \text{ l/h}$) a střední hodnoty poločasu kratší ($5 - 11 \text{ h}$) s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici mykofenolátu při souběžném podání mofetil-mykofenolátu s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému vzestupu ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

Zvláštní populace

Ledvinná nedostatečnost

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vyšší o $28 - 75 \%$ než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně nedostatečnosti ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou ledvinnou nedostatečností, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezný byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované dávkování u pacientů s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností nebylo testováno. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností.

Opožděný nástup funkce renálního transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce renálního transplantátu byla průměrná $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce. Průměrná hodnota $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů s normálním nástupem funkce. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla nutná úprava dávkování mofetil-mykofenolátu.

Jaterní nedostatečnost

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace relativně neovlivněna postižením jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Nicméně jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče, jako je primární biliární cirhóza, může mít na tento proces odlišný vliv.

Pediatrická populace

U 33 pediatrických příjemců alograftu ledviny bylo zjištěno, že dávka, u níž se předpokládá, že zajistí $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA nejbližší cílové expozici $27,2 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$, je 600 mg/m^2 a že dávky vypočtené na základě odhadované plochy povrchu těla snižují interindividuální variabilitu (variační koeficient, CV) přibližně o 10% . Proto se dávkování na základě plochy povrchu těla upřednostňuje před dávkováním na základě tělesné hmotnosti.

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány až u 55 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mofetil-mykofenolát v dávce 600 mg/m², až 1 g/m² dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mofetil-mykofenolát v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci, jak je uvedeno v tabulce 3 níže. Hodnoty AUC MPA u všech pediatrických věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

Otevřená studie bezpečnosti, snášenlivosti a farmakokinetiky perorálního mofetil-mykofenolátu u pediatrických pacientů po transplantaci jater zahrnovala 7 hodnotitelných pacientů, kteří byli současně léčeni cyklosporinem a kortikosteroidy. K dosažení expozice 58 h·mg/l byla odhadnuta dávka předpokládaná ve stabilním potransplantačním období. Průměrná hodnota $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (upraveno na dávku 600 mg/m²) byla 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, upravené C_{max} bylo 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace 0,75 h. K dosažení cílové AUC₀₋₁₂ 58 h·mg/l v pozdním posttransplantačním období by proto byla v hodnocené populaci nutná dávka v rozmezí 740-806 mg/m² dvakrát denně.

Porovnání hodnot AUC MPA normalizovaných na dávku (na 600 mg/m²) u 12 pediatrických pacientů mladších 6 let 9 měsíců po transplantaci ledviny s hodnotami u 7 pediatrických pacientů [medián věku 17 měsíců (rozmezí: 10-60 měsíců při zařazení)] 6 měsíců a později po transplantaci jater odhalilo, že při stejné dávce byly hodnoty AUC v průměru o 23 % nižší u pediatrických pacientů po transplantaci jater ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci ledvin. To je v souladu s potřebou vyšších dávek u dospělých pacientů po transplantaci jater ve srovnání s dospělými pacienty po transplantaci ledviny k dosažení stejné expozice.

U dospělých pacientů po transplantaci, kterým byla podávána stejná dávka mofetil-mykofenolátu, je podobná expozice MPA u pacientů po transplantaci ledviny a srdce. V souladu se zjištěnou podobností v expozici MPA u pediatrických pacientů po transplantaci ledviny a dospělými pacienty po transplantaci ledviny v jejich příslušných schválených dávkách lze ze stávajících údajů vyvodit závěr, že expozice MPA v doporučeném dávkování bude podobná u pediatrických pacientů po transplantaci srdce a dospělých pacientů po transplantaci srdce.

Tabulka 3. Průměrné vypočtené PK parametry MPA podle věku a doby po transplantaci (ledvin)

Věková skupina (n)	Upravené C _{max} mg/l ^A Průměrná hodnota $\pm$ SD	Upravené AUC _{0-12 h} ·mg/l Průměrná hodnota $\pm$ SD (CI) ^A
Den 7		
< 6 let (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6-< 12 let (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 let (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-hodnota ^B	-	-
< 2 roky ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
> 18 let (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Měsíc 3		
< 6 let (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6-< 12 let (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 let (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-hodnota ^B	-	-
< 2 roky ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 let (104)		50,3 $\pm$ 23,1
Měsíc 9		
< 6 let (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6-< 12 let (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 let (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-hodnota ^B	0,004	-

< 2 roky ^C	(4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 let	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace-čas od 0 h do 12 h; CI = interval spolehlivosti; C_{max} = maximální koncentrace; MPA = kyselina mykofenolová; SD = standardní odchylka; n = počet pacientů.

^A U pediatrických věkových skupin jsou C_{max} a AUC_{0-12h} upraveny na dávku 600 mg/m² (95% intervaly spolehlivosti pro AUC_{0-12h} pouze pro den 7); ve skupině dospělých je AUC_{0-12h} upraveno na dávku 1 g.

^B p-hodnota představuje kombinované p-hodnoty pro tři hlavní pediatrické věkové skupiny a je uvedena pouze v případě, že je signifikantní (p < 0,05).

^C Věková skupina < 2 roky je podskupinou věkové skupiny < 6 let; nebyla provedena statistická srovnání.

^D n = 20.

^E Data jednoho pacienta nebyla k dispozici kvůli výběrové chybě.

^F n = 16.

Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

Pacientky užívající perorální kontraceptiva:

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byly současně podávány mofetil-mykofenolát (1 g dvakrát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahujících ethinylestradiol (0,02 mg-0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mofetil-mykofenolátem. Sérové koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s mofetil-mykofenolátem ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz též bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolátu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a C_{max}) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2krát vyšší než systémová expozice (AUC a C_{max}) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšího lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolátu způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. inhibice syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolátem na potkanech, myších, psech a opicích byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová

expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolátu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických hodnoceních u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci. (viz bod 4.8).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že léčivá látka MPA může představovat riziko pro podzemní vody prostřednictvím břehové filtrace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon K30

Magnesium-stearát

Vlastní tobolka

Víčko:

Indigokarmín (E 132)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tělo:

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Černý inkoust obsahuje: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol a hydroxid draselný.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/PVdC/Al blistry

Velikost balení 100, 300 nebo 100 x 1 tobolka a vícečetné balení obsahující 300 (3 balení po 100) tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/438/001 (100 tobolek)
EU/1/07/438/002 (300 tobolek)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 tobolka)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myfenax 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle nachová, oválná, potahovaná tableta označená "M500" na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Myfenax je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 18 let) allogení ledvinový, srdeční nebo jaterní transplantát.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

Dávkování

Dospělí

Transplantace ledviny

Léčbu je třeba zahájit během 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledviny je 1 g podávaný dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Transplantace srdce

Léčbu je třeba zahájit během 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Transplantace jater

První 4 dny po transplantaci jater se podává léčba mofetil-mykofenolátem intravenózně, perorální léčba mofetil-mykofenolátem má být zahájena co nejdříve, jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g podávaných dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace (ve věku od 1 roku do 18 let)

Informace o dávkování u pediatrických pacientů uvedené v tomto bodu se vztahují na všechny perorální formy mofetil-mykofenolátu. Různé perorální formy nemají být nahrazovány bez klinického dohledu.

Doporučená úvodní dávka u pediatrických pacientů po transplantaci ledvin, srdce a jater je 600 mg/m² (plochy povrchu těla) perorální formy mofetil-mykofenolátu podávaná dvakrát denně (maximální úvodní denní dávka nesmí být vyšší než 2 g nebo 10 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]).

Dávka a forma přípravku mají být individualizovány na základě klinického hodnocení. Pokud je doporučená úvodní dávka dobře tolerována, ale nevede u pediatrických pacientů po transplantaci srdce a jater k adekvátní imunosupresi, může být dávka zvýšena na 900 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g nebo 15 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]). Doporučená udržovací dávka pro pediatrické pacienty po transplantaci ledvin zůstává 600 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 2 g nebo 10 ml perorální suspenze [1 g/5 ml]).

Mofetil-mykofenolát prášek pro perorální suspenzi (1 g/5 ml) má být používán pacienty, kteří nejsou schopni spolknout tobolky a tablety a/nebo mají plochu povrchu těla menší než 1,25 m², a to z důvodu zvýšeného rizika udušení. Pacientům s plochou povrchu těla od 1,25 do 1,5 m² mohou být tobolky mofetil-mykofenolátu předepsány v dávce 750 mg dvakrát denně (denní dávka 1,5 g). Pacientům s plochou povrchu těla větší než 1,5 m² mohou být předepsány tobolky nebo tablety mofetil-mykofenolátu v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g). Vzhledem k tomu, že v této věkové skupině (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby; proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

Použití u zvláštní populace

Starší pacienti

Doporučená dávka 1 g podávaná dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m²) po uplynutí akutního post-transplantačního období, nemají překročit dávku 1 g podávanou dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba také pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinovou nedostatečností.

Těžká porucha funkce jater

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým postižením jaterního parenchymu.

Léčba v průběhu rejekce transplantátu

Dospělí

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA, které vyžadují snížení dávky nebo přerušení léčby. Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

Způsob podání

Perorální podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Protože byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, nemají se tobolky drtit, aby se zabránilo vdechnutí nebo přímému kontaktu prášku s kůží nebo sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně je omyjte vodou a mýdlem; oči vypláchněte čistou vodou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Myfenax se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na tento léčivý přípravek (viz bod 4.8).

Léčbu nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Léčba nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení neúmyslného použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

Léčba se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Léčba nesmí být podávána kojícím ženám (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků, zahrnujících přípravek Myfenax jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně mofetil-mykofenolátu, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoárních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z mofetil-mykofenolátu na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiektázie. V některých případech vedla změna léčby z mofetil-

mykofenolátu na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem je třeba monitorovat možný rozvoj neutropenie, která může být důsledkem samotné léčby, současně podaných přípravků, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím mofetil-mykofenolát je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), může být vhodné přerušení nebo ukončení léčby mofetil-mykofenolátem.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem v kombinaci s jinými imunosupresivy byly popsány případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA). Mechanismus vzniku PRCA indukovaného mofetil-mykofenolátem není znám. Snížení dávky mofetil-mykofenolátu nebo jeho vysazení může být řešením PRCA. Změna terapie mofetil-mykofenolátem se má provést pouze pod přísným dohledem příjemce transplantátu, aby se minimalizovalo riziko odhojení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající mofetil-mykofenolát musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienti mají být poučeni, že v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem může být vakcinace méně účinná a že nemá být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař se má řídit národními směrnici vakcinace proti chřipce.

Gastrointestinální trakt

Podávání mofetil-mykofenolátu je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Léčbu je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

Mykofenolát je inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto nemá být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferázy (HGPRT) jako jsou Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, (např. kolestyramin, antibiotika), mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin mykofenolátu a jeho účinnosti (viz též bod 4.5) používány s opatrností.

Je doporučeno, aby mofetil-mykofenolát nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mofetil-mykofenolátu se sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

Sledování hladiny léků

Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Velmi omezené údaje z doby po uvedení na trh naznačují vyšší četnost výskytu následujících nežádoucích příhod u pacientů mladších 6 let ve srovnání se staršími pacienty:

- lymfomy a jiné malignity, zejména posttransplantační lymfoproliferativní poruchy u pacientů po transplantaci srdce.
- poruchy krve a lymfatického systému včetně anemie a neutropenie u pacientů po transplantaci srdce. To platí pro děti mladší 6 let ve srovnání se staršími pacienty a ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci jater/ledvin.
U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně během prvního měsíce, dvakrát měsíčně během druhého a třetího měsíce léčby a poté každý měsíc během prvního roku. Pokud se objeví neutropenie, může být vhodné přerušit nebo ukončit podávání mofetil-mykofenolátu.
- gastrointestinální poruchy včetně průjmu a zvracení.
Léčba má být podávána s opatrností u pacientů s aktivním závažným onemocněním trávicího systému.

Starší pacienti

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici mofetil-mykofenolátu v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je léčba kontraindikována během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vadách je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby mofetil-mykofenolátem, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály

zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Acyklovir

Při podání mofetil-mykofenolátu současně s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru v porovnání s acyklovirem samotným. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolický glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renální nedostatečnosti stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, soutěžit o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byla antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávána současně s mofetil-mykofenolátem, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze mofetil-mykofenolát, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl mofetil-mykofenolát podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním mofetil-mykofenolátu společně s inhibitory protonové pumpy

Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. kolestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mofetil-mykofenolátu.

Kolestyramin

Při jednorázovém podání mofetil-mykofenolátu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4 g kolestyraminu (tříkrát denně), došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz body 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mofetil-mykofenolátu.

Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, pokud je zastaveno současné podávání CsA, je nutné očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání mofetil-mykofenolátu a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty,

kterí dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek mofetil-mykofenolátu (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující β -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA.

K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin v období před podáním dávky nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto změna dávkování mofetil-mykofenolátu nemá být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie by mělo být prováděno pečlivé klinické sledování.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání mofetil-mykofenolátu souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce mofetil-mykofenolátu snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s mofetil-mykofenolátem je doporučeno postupovat s opatrností.

Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst expozice MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35 %.

Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s mofetil-mykofenolátem vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferázy 1A9 (UGT1A9). Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými mofetil-mykofenolátem s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mofetil-mykofenolátu a intravenózního gancikloviru a na základě známého vlivu renální nedostatečnosti na farmakokinetiku mofetil-mykofenolátu (viz bod 4.2) a gancikloviru, lze předpokládat, že současné podání obou látek (které soutěží o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Nepředpokládá se podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA a není nutná úprava dávek mofetil-mykofenolátu. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace mofetil-mykofenolátu a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, má být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti mají být pečlivě monitorováni.

Perorální kontraceptiva

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu nebyla farmakodynamika a farmakokinetika perorálních kontraceptiv ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz též bod 5.2).

Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, vedlo současné podávání mofetil-mykofenolátu a rifampicinu k poklesu expozice MPA (AUC_{0-12h}) o 18–70 %. Proto se při současném podávání rifampicinu doporučuje monitorovat hladiny MPA a vhodně upravit dávky mofetil-mykofenolátu tak, aby při současném podávání obou látek klinický účinek zůstal zachován.

Sevelamer

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu a sevelameru byl pozorován pokles C_{max} a AUC_{0-12h} MPA o 30 %, resp. o 25 %, bez jakýchkoli klinických následků (t.j. rejekce střevu). Doporučuje se však podávat mofetil-mykofenolát nejméně hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání mofetil-mykofenolátu s jinými látkami vázícími fosfát než je sevelamer.

Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba mofetil-mykofenolátem a takrolimem, nemělo současné podání takrolimu významný vliv na AUC ani na C_{max} MPA, účinného metabolitu mofetil-mykofenolátu. Naproti tomu u pacientů po transplantaci jater došlo při podání opakované dávky mofetil-mykofenolátu (1,5 g dvakrát denně, ráno a večer) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20 %. Nicméně u pacientů po transplantaci ledvin se nezdály být koncentrace takrolimu ovlivněny mofetil-mykofenolátem (viz též bod 4.4).

Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí nemají být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Potenciální interakce

Podání probenecidu spolu s mofetil-mykofenolátem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Během užívání mofetil-mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

Těhotenství

Mofetil-mykofenolát je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml s negativním výsledkem k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8-10 dní po prvním testování mofetil-mykofenolátu. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8-10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8-10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho).
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity.
- Abnormality očí (např. kolobom).
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa.
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie).
- Tracheoefageální malformace (např. atrézie jícnu).
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida.
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie.
- Vrozená cysta plexus chorioideus.
- Ageneze septum pellucidum.
- Ageneze čichového nervu.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3)

Kojení

Podle omezených údajů je kyselina mykofenolová vylučována do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených kyselinou mykofenolovou u kojených dětí, je léčba u kojících matek kontraindikována (viz bod 4.3).

Muži

Omezené dostupné klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které může být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

Fertilita

Mofetil-mykofenolát v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den neměl žádný účinek na fertilitu samců potkanů. Systémová expozice při této dávce představuje 2 až 3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 až 2násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. Ve studii samičí fertility a reprodukce prováděné na potkanech způsobily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků, ale bez toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představovala polovinu klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně 0,3násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů po transplantaci srdce. U mláďat ani v následující generaci nebyly patrné žádné účinky na fertilitu ani reprodukční parametry.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mofetil-mykofenolát má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčba může vyvolat somnolenci, zmatenost, závrať, třes nebo hypotenzi, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním mofetil-mykofenolátu v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem (až 52,6 %), leukopenie (až 45,8 %), bakteriální infekce (až 39,9 %) a zvracení (až 39,1 %). Také je průkazně zvýšená četnost výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ pacientů) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvláště pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících léčbu mofetil-mykofenolátem u dospělých a dospívajících nebo během sledování v době po uvedení na trh

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidemie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcemie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatemie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikemie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
Psychiatrické poruchy			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Insomnie	Časté	Velmi časté	Velmi časté

Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Řihání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté

Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinemie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinemie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Edém	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Malignity

Pacienti v imunosupresivních režimech zahrnujících kombinace léčivých přípravků včetně mofetil-mykofenolátu, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivou jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést k úmrtí) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivou v kontrolovaných klinických hodnoceních u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, cytomegalovirová (CMV) virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivou včetně mofetil-mykofenolátu byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (viz bod 4.4). U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly hlášeny případy aplastické anémie a selhání kostní dřeně; některé případy končily úmrtím.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených mofetil-mykofenolátem. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající mofetil-mykofenolát.

Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během pivotních klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s mofetil-mykofenolátem byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolátu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

Kongenitální poruchy

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivou, viz bod 4.6.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem v kombinaci s dalšími imunosupresivou byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiectázie.

Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během pivotních klinických hodnocení byl velmi často hlášen edém včetně periferního edému, edému obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení klinického stavu po ukončení léčby.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků byly hodnoceny v dlouhodobé klinické studii, do které bylo zařazeno 33 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny ve věku od 3 do 18 let, kterým bylo podáváno 23 mg/kg mofetil-mykofenolátu perorálně dvakrát denně. Celkově byl bezpečnostní profil u těchto 33 dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých příjemců alograftů solidních orgánů.

Podobná pozorování byla provedena v další klinické studii, do které bylo zařazeno 100 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny ve věku od 1 roku do 18 let. Druh a četnost nežádoucích účinků u pacientů, kterým bylo podáváno 600 mg/m², až 1 g/m² mofetil-mykofenolátu perorálně dvakrát denně, byly srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u dospělých pacientů, kterým byl podáván 1 g mofetil-mykofenolátu dvakrát denně. Přehled častěji se vyskytujících nežádoucích účinků je uveden v tabulce 2 níže:

Tabulka 2. Souhrn nežádoucích účinků pozorovaných častěji ve studii zkoumající mofetil-mykofenolát u 100 pediatrických pacientů po transplantaci ledviny (dávkování podle věku/plochy povrchu těla [600 mg/m², až 1 g/m² dvakrát denně])

Nežádoucí účinek (MedDRA)	< 6 let (n = 33)	6-11 let (n = 34)	12-18 let (n = 33)
Třídy orgánových systémů			
Infekce a infestace	Velmi časté (48,5 %)	Velmi časté (44,1 %)	Velmi časté (51,5 %)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Leukopenie	Velmi časté (30,3 %)	Velmi časté (29,4 %)	Velmi časté (12,1 %)
Anemie	Velmi časté (51,5 %)	Velmi časté (32,4 %)	Velmi časté (27,3 %)
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté (87,9 %)	Velmi časté (67,6 %)	Velmi časté (30,3 %)
Zvracení	Velmi časté (69,7 %)	Velmi časté (44,1 %)	Velmi časté (36,4 %)

Na základě omezených údajů z podskupiny pacientů (tj. 33 ze 100 pacientů) byla u dětí mladších 6 let zaznamenána vyšší četnost výskytu těžkých průjmů (časté, 9,1 %) a mukokutánní kandidózy (velmi

časté, 21,2 %) ve srovnání se starší pediatrickou skupinou, u kterého nebyly hlášeny žádné případy těžkých průjmů (0,0 %) a výskyt mukokutánní kandidózy byl častý (7,5 %).

Na základě dostupné lékařské literatury o pediatrických pacientech po transplantaci jater a srdce odpovídá druh a četnost hlášených nežádoucích účinků těm, které byly pozorovány u pediatrických a dospělých pacientů po transplantaci ledvin.

Velmi omezené údaje z doby po uvedení na trh naznačují vyšší četnost výskytu následujících nežádoucích účinků u pacientů mladších 6 let ve srovnání se staršími pacienty (viz bod 4.4):

- lymfomy a jiné malignity, zejména posttransplantační lymfoproliferativní poruchy u pacientů po transplantaci srdce.
- poruchy krve a lymfatického systému včetně anemie a neutropenie u pacientů ve věku do 6 let ve srovnání se staršími pacienty po transplantaci srdce a ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci jater/ledvin.
- gastrointestinální poruchy včetně průjmu a zvracení.

Pacienti ve věku do 2 let po transplantaci ledviny mohou být ve srovnání se staršími pacienty vystaveni vyššímu riziku infekcí a respiračních příhod. Tyto údaje však mají být interpretovány s opatrností vzhledem k velmi omezenému počtu hlášení z doby po uvedení na trh týkajících se stejných pacientů trpících vícečetnými infekcemi.

V případě výskytu nežádoucích účinků může být nutné dočasné snížení dávky nebo přerušení léčby dle klinické potřeby.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají mofetil-mykofenolát jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do gastrointestinálního traktu a plicního edému.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických hodnoceních i po uvedení přípravku na trh. V naprosté většině těchto případů buď nebyly hlášeny nežádoucí příhody, nebo byly v souladu se známým bezpečnostním profilem léčivého přípravku a měly příznivý průběh. Po uvedení na trh však byly pozorovány ojedinělé závažné nežádoucí příhody včetně fatálního případu.

Lze předpokládat, že předávkování mofetil-mykofenolátem se může projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, má být podávání mofetil-mykofenolátu přerušeno nebo má být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že klinicky významné množství MPA nebo MPAG je možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je selektivní, ne-kompetitivní a reversibilní inhibitor IMPDH, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

MPA kromě blokování IMPDH a výsledné deprivace lymfocytů zároveň působí na kontrolní body buněk odpovědné za metabolické programování lymfocytů. Pomocí lidských CD4+ T lymfocytů bylo prokázáno, že MPA posouvá transkripční aktivity v lymfocytech z proliferativního stavu na katabolické procesy relevantní pro metabolismus a přežití vedoucí k anergnímu stavu T lymfocytů, ve kterém buňky přestávají odpovídat na specifický antigen.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mofetil-mykofenolátu a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita mofetil-mykofenolátu odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mofetil-mykofenolátu počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s intravenózně podaným mofetil-mykofenolátem. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mofetil-mykofenolátu, když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledvinovým transplantátem. Hodnota C_{max} MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mofetil-mykofenolát není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6-12 hodin po podání objevují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání kolestyraminu (4 g třikrát denně) je spojeno s přibližně 40% snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci.

MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázán z 97 % na plazmatický albumin.

V době krátce po transplantaci (< 40 dnů po transplantaci) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty C_{max} o 40 % nižší ve srovnání s obdobím delším po transplantaci (3 – 6 měsíců po transplantaci).

Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolátu (průjem, leukopenie).

Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (< 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mofetil-mykofenolátu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno močí a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG ($> 100 \mu\text{g/ml}$) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukuronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

Enterohepatická recirkulace brání přesnému určení dispozičních parametrů MPA; lze stanovit pouze zdánlivé hodnoty. U zdravých dobrovolníků a pacientů s autoimunitním onemocněním byly zjištěny přibližné hodnoty clearance $10,6 \text{ l/h}$, resp. $8,27 \text{ l/h}$ a poločasy 17 h . U pacientů po transplantaci byly střední hodnoty clearance vyšší (rozmezí $11,9 - 34,9 \text{ l/h}$) a střední hodnoty poločasu kratší ($5 - 11 \text{ h}$) s malým rozdílem mezi pacienty s transplantací ledvin, jater nebo srdce. U jednotlivých pacientů se tyto parametry eliminace liší podle typu souběžné léčby jinými imunosupresivy, doby po transplantaci, plazmatické koncentrace albuminu a funkcí ledvin. Tyto faktory vysvětlují sníženou expozici mykofenolátu při souběžném podání mofetil-mykofenolátu s cyklosporinem (viz bod 4.5) a tendenci plazmatických koncentrací k postupnému vzestupu ve srovnání s hodnotami bezprostředně po transplantaci.

Zvláštní populace

Ledvinná nedostatečnost

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vyšší o $28 - 75 \%$ než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně nedostatečnosti ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou ledvinnou nedostatečností, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezný byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované dávkování u pacientů s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností nebylo testováno. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností.

Opožděný nástup funkce renálního transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce renálního transplantátu byla průměrná $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce. Průměrná hodnota $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů s normálním nástupem funkce. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla nutná úprava dávkování mofetil-mykofenolátu.

Jaterní nedostatečnost

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace relativně neovlivněna postižením jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tyto procesy závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Nicméně jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče jako je primární biliární cirhóza může mít na tento proces odlišný vliv.

Pediatrická populace

U 33 pediatrických příjemců alograftu ledviny bylo zjištěno, že dávka, u níž se předpokládá, že zajistí $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA nejbližší cílové expozici $27,2 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$, je 600 mg/m^2 a že dávky vypočtené na základě odhadované plochy povrchu těla snižují interindividuální variabilitu (variační koeficient, CV) přibližně o 10% . Proto se dávkování na základě plochy povrchu těla upřednostňuje před dávkováním na základě tělesné hmotnosti.

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány až u 55 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mofetil-mykofenolát v dávce 600 mg/m², až 1 g/m² dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mofetil-mykofenolát v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci, jak je uvedeno v tabulce 3 níže. Hodnoty AUC MPA u všech pediatrických věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

Otevřená studie bezpečnosti, snášenlivosti a farmakokinetiky perorálního mofetil-mykofenolátu u pediatrických pacientů po transplantaci jater zahrnovala 7 hodnotitelných pacientů, kteří byli současně léčeni cyklosporinem a kortikosteroidy. K dosažení expozice 58 h·mg/l byla odhadnuta dávka předpokládaná ve stabilním potransplantačním období. Průměrná hodnota $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (upraveno na dávku 600 mg/m²) byla 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, upravené C_{max} bylo 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace 0,75 h. K dosažení cílové AUC₀₋₁₂ 58 h·mg/l v pozdním posttransplantačním období by proto byla v hodnocené populaci nutná dávka v rozmezí 740-806 mg/m² dvakrát denně.

Porovnání hodnot AUC MPA normalizovaných na dávku (na 600 mg/m²) u 12 pediatrických pacientů mladších 6 let 9 měsíců po transplantaci ledviny s hodnotami u 7 pediatrických pacientů [medián věku 17 měsíců (rozmezí: 10-60 měsíců při zařazení)] 6 měsíců a později po transplantaci jater odhalilo, že při stejné dávce byly hodnoty AUC v průměru o 23 % nižší u pediatrických pacientů po transplantaci jater ve srovnání s pediatrickými pacienty po transplantaci ledvin. To je v souladu s potřebou vyšších dávek u dospělých pacientů po transplantaci jater ve srovnání s dospělými pacienty po transplantaci ledviny k dosažení stejné expozice.

U dospělých pacientů po transplantaci, kterým byla podávána stejná dávka mofetil-mykofenolátu, je podobná expozice MPA u pacientů po transplantaci ledviny a srdce. V souladu se zjištěnou podobností v expozici MPA u pediatrických pacientů po transplantaci ledviny a dospělými pacienty po transplantaci ledviny v jejich příslušných schválených dávkách lze ze stávajících údajů vyvodit závěr, že expozice MPA v doporučeném dávkování bude podobná u pediatrických pacientů po transplantaci srdce a dospělých pacientů po transplantaci srdce.

Tabulka 3. Průměrné vypočtené PK parametry MPA podle věku a doby po transplantaci (ledvin)

Věková skupina (n)	Upravené C _{max} mg/l ^A Průměrná hodnota $\pm$ SD	Upravené AUC _{0-12 h} ·mg/l Průměrná hodnota $\pm$ SD (CI) ^A
Den 7		
< 6 let (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6-< 12 let (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 let (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-hodnota ^B	-	-
< 2 roky ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
> 18 let (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Měsíc 3		
< 6 let (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6-< 12 let (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 let (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-hodnota ^B	-	-
< 2 roky ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 let (104)		50,3 $\pm$ 23,1
Měsíc 9		
< 6 let (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6-< 12 let (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 let (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-hodnota ^B	0,004	-

< 2 roky ^C	(4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 let	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace-čas od 0 h do 12 h; CI = interval spolehlivosti; C_{max} = maximální koncentrace; MPA = kyselina mykofenolová; SD = standardní odchylka; n = počet pacientů.

^A U pediatrických věkových skupin jsou C_{max} a AUC_{0-12h} upraveny na dávku 600 mg/m² (95% intervaly spolehlivosti pro AUC_{0-12h} pouze pro den 7); ve skupině dospělých je AUC_{0-12h} upraveno na dávku 1 g.

^B p-hodnota představuje kombinované p-hodnoty pro tři hlavní pediatrické věkové skupiny a je uvedena pouze v případě, že je signifikantní (p < 0,05).

^C Věková skupina < 2 roky je podskupinou věkové skupiny < 6 let; nebyla provedena statistická srovnání.

^D n = 20.

^E Data jednoho pacienta nebyla k dispozici kvůli výběrové chybě.

^F n = 16.

Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byly současně podávány mofetil-mykofenolát (1 g dvakrát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahujících ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05 - 0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mofetil-mykofenolátem. Sérové koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s mofetil-mykofenolátem ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz též bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V experimentálních modelech nebyl u mofetil-mykofenolátu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC nebo C_{max}) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2krát vyšší než systémová expozice (AUC nebo C_{max}) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšího lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mofetil-mykofenolátu způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. inhibice syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

V teratologických studiích na potkaních a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. (viz bod 4.6.)

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mofetil-mykofenolátem na potkaních, myších, psech a opicích byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová

expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolátu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických hodnoceních u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci. (viz bod 4.8).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že léčivá látka MPA může představovat riziko pro podzemní vody prostřednictvím břehové filtrace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Povidon K30

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy

Potah tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (PEG 400)

Mastek

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/PVdC/Al blistry

Velikost balení 50, 100, 150, 50 x 1 nebo 100 x 1 tableta a vícečetné balení obsahující 150 (3 balení po 50) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/438/003 (50 tablet)
EU/1/07/438/004 (150 tablet)
EU/1/07/438/005 (50x1 tableta)
EU/1/07/438/007 (100 tablet)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tableta)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tablet)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Neuplatňuje se.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí ve spolupráci s národní autoritou odsouhlasit obsah a formát edukačního programu a navazujícího dotazníku týkajícího se těhotenství, včetně způsobu zveřejnění, metod distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaveden s cílem zajistit, aby si lékaři a pacienti byli vědomi rizika teratogenity a mutagenity, nutnosti provedení těhotenských testů před zahájením léčby přípravkem Myfenax, požadavků na antikoncepci jak u pacientů mužů, tak žen, a co je třeba učinit v případě, že dojde k otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Myfenax.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek Myfenax dostupný na trhu, všichni lékaři a pacienti, u kterých je předpoklad předepsání, vydání nebo užívání přípravku Myfenax, obdrží následující balíček edukačních materiálů:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro lékaře

Informační balíček pro pacienta má obsahovat

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta

Edukační materiály musí obsahovat následující klíčové součásti:

Musí být poskytnuty zvlášť materiály pro lékaře a zvlášť pro pacienty. Text určený pacientům musí být odpovídajícím způsobem rozdělen na text pro muže a pro ženy. V těchto příručkách musí být zahrnuty následující oblasti:

- Úvodní část každé příručky bude čtenáře informovat, že účelem příručky je informovat o nutnosti zabránit expozici plodu a minimalizaci rizika vrozených vad a potratu, která jsou spojena s mofetil-mykofenolátem. Bude vysvětleno, že ačkoliv text této příručky je velmi důležitý, neposkytuje úplné informace o mofetil-mykofenolátu a že SPC (lékaři) a příbalová informace (pacienti), které jsou poskytovány s lékem, musí být také velmi pečlivě přečteny.
- Základní informace o teratogenitě a mutagenitě mofetil-mykofenolátu u lidí. Tento bod poskytne důležité základní informace týkající se teratogenity a mutagenity mofetil-mykofenolátu. Poskytne detaily o podstatě a rozsahu rizika v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Informace uvedené v tomto bodě umožní správné porozumění riziku a zdůvodní nutnost opatření k prevenci početí. V edukačním materiálu musí být také zmíněno, že pacienti nesmí poskytnout lék žádné další osobě.
- Poradenství pacientů: Tento bod zdůrazní význam průběžného dialogu mezi pacientem a lékařem o rizicích těhotenství spojených s mofetil-mykofenolátem a o relevantní strategii k minimalizaci rizika, včetně alternativních výběrů léčby, pokud to bude nutné. Bude zdůrazněna nezbytnost těhotenství plánovat.
- Nezbytnost zabránit expozici plodu: Požadavky na antikoncepci u pacientů v reprodukčním věku před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem. Budou vysvětleny požadavky na antikoncepci u sexuálně aktivních pacientů – mužů (včetně mužů po vazektomii) a patientek ve fertilním věku. Bude zřetelně uvedena nutnost antikoncepce před, v průběhu a po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem, včetně podrobností o době, po kterou je třeba antikoncepci užívat po skončení léčby.

Kromě toho text vztahující se k ženám musí vysvětlit požadavky týkající se těhotenských testů před a v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem; včetně doporučení na provedení dvou těhotenských testů s negativním výsledkem před zahájením léčby a významu včasného provedení těchto testů. Bude také vysvětlena následná potřeba dalších těhotenských testů během léčby.

Doporučení, že pacienti nesmí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Navíc, muži nesmí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

Doporučení týkající se opatření v případě otěhotnění nebo podezření na otěhotnění v průběhu léčby mofetil-mykofenolátem nebo krátce po jejím ukončení. Pacienti budou informováni, že nemají sami ukončit užívání mofetil-mykofenolátu, ale musí ihned kontaktovat svého lékaře. Bude vysvětleno, že na

základě individuálního rozhovoru mezi ošetřujícím lékařem a pacientem a posouzením poměru rizik a přínosu léčby případ od případu, budou přijata odpovídající opatření.

Kromě toho bude s národní autoritou odsouhlasen text těhotenského dotazníku, včetně detailů o expozici v průběhu těhotenství, zahrnujících údaje o času a dávce; délce léčby, před a v průběhu těhotenství; současně podávaných lécích; známých rizicích teratogenity a podrobné údaje o vrozených malformacích.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tobolek
300 tobolek
100 x 1 tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobolekami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tobolky neotvírejte a nedrťte. Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/438/001 (100 tobolek)
EU/1/07/438/002 (300 tobolek)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 tobolka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Myfenax 250 mg tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ INFORMACE „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 300 (3 balení po 100) tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobolekami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tobolky neotvírejte a nedrťte. Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/438/009 300 tobolek (3 balení po 100)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Myfenax 250 mg tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ INFORMACE „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 tobolek
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobočkami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tobolky neotvírejte a nedrťte. Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/438/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Myfenax 250 mg tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky
mofetil-mykofenolát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myfenax 500 mg potahované tablety
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 tablet
100 tablet
150 tablet
50 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tablety nedrťte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Myfenax 500 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ INFORMACE „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Myfenax 500 mg potahované tablety
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 150 (3 balení po 50) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tablety nedrťte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/438/010 150 tablet (3 balení po 50)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Myfenax 500 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ INFORMACE „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Myfenax 500 mg potahované tablety
mofetil-mykofenolát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

50 tablet
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami přípravku Myfenax zacházejte opatrně.
Tablety nedrťte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/438/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Myfenax 500 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myfenax 500 mg potahované tablety
mofetil-mykofenolát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky mofetil-mykofenolát

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Myfenax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myfenax užívat
3. Jak se Myfenax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Myfenax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Myfenax a k čemu se používá

Myfenax je lék užívaný k potlačení imunity.

Léčivá látka tohoto přípravku se nazývá mofetil-mykofenolát.

Myfenax se užívá k zábraně odloučení transplantovaných ledvin, transplantovaného srdce nebo transplantovaných jater u dospělých, dětí a dospívajících. Užívá se společně s jinými léky s podobnou funkcí (např. cyklosporin nebo kortikosteroidy).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myfenax užívat

UPOZORNĚNÍ

Mykofenolát způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení před tím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Antikoncepce, těhotenství a kojení“.

Neužívejte Myfenax

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz „Antikoncepce, těhotenství a kojení“).
- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Myfenax užívat.

Upozornění a opatření

Promluvte si ihned se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem Myfenax:

- -li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém.
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku) nebo dojde ke vzniku nečekaných modřin a/nebo krvácení.
- pokud máte nebo jste někdy měl/a jakékoliv problémy se zažívacím systémem, např. žaludeční vředy.
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek Myfenax.
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Přípravek Myfenax snižuje obranné mechanismy Vašeho organismu. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Měl(a) byste proto omezovat působení slunečního a ultrafialového (UV) záření na Vaši kůži nošením vhodného ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

V průběhu léčby přípravkem Myfenax a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem Myfenax a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

Děti a dospívající

U dětí, zejména u těch mladších 6 let, může být oproti dospělým pravděpodobnější výskyt některých nežádoucích účinků, včetně průjmu, zvracení, infekcí, úbytku červených krvinek a úbytku bílých krvinek v krvi a případně rakoviny lymfatických uzlin nebo kůže.

Tobolky jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem.

Pokud si nejste čímkoli ohledně léčby Vašeho dítěte jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek Myfenax

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud odpovíte "ano" na jakoukoli z následujících otázek, informujte o tom Vašeho lékaře před zahájením léčby přípravkem Myfenax:

- Užíváte jakýkoliv lék, který obsahuje:
 - o azathioprin nebo jinou imunosupresivní látku (které jsou někdy podávány pacientům po transplantaci),
 - o kolestyramin (užívá se ke snížení vysokých hladin cholesterolu v krvi), rifampicin (antibiotikum),
 - o antacida nebo inhibitory protonové pumpy (užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení),
 - o látky, které váží fosfáty (používané u pacientů s chronickým selháním ledvin, aby se snížilo vstřebávání fosfátů),
 - o antibiotika (užívaná k léčbě bakteriálních infekcí),
 - o isavukonazol (užívaný k léčbě mykotických infekcí),
 - o telmisartan (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)
 - o nebo jiné léky, včetně těch, které nejsou na lékařský předpis, o kterých by Váš ošetřující lékař nevěděl?
- Potřebujete být očkovan(a) být očkovan (živou vakcínou)? Ošetřující lékař Vám poradí, co je pro Vás vhodné.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Myfenax

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku Myfenax používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem Myfenax
- během celé léčby přípravkem Myfenax
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem Myfenax.

O nejvhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci.

Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko

neúmyslného těhotenství. **Kontaktujte svého lékaře ihned jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Myfenax

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste vy nebo vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem Myfenax.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních lécích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- Plánujete otěhotnět.
- Nedošlo u Vás k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- Měla jste intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek Myfenax až do doby návštěvy lékaře.

Těhotenství

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Kojení

Pokud kojíte, neužívejte přípravek Myfenax. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Myfenax má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoli nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neříd'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Myfenax obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Myfenax užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše léčba bude zahájena a sledována lékařem, který je specialistou na transplantace.

Obvyklý způsob jak užívat přípravek Myfenax je následující:

Dávkování po transplantaci ledvin

Dospělí

První dávka bude podána během 72 hodin po transplantaci. Doporučená celková denní dávka je 8 tobolek (2 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená užít 4 tobolky ráno a 4 tobolky večer.

Děti a dospívající

Tobolky jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Doporučená udržovací dávka zůstává 600 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 2 g). Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení.

Dávkování po transplantaci srdce

Dospělí

První dávka bude podána během 5 dnů po transplantaci srdce. Doporučená denní dávka je 12 tobolek (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 6 tobolek ráno a 6 tobolek večer.

Děti a dospívající

Tobolky jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější dávce na základě výšky a tělesné hmotnosti Vašeho dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je

600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení lékaře. Pokud je dávka dobře snášena, může být v případě potřeby zvýšena na dávku 900 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g).

Dávkování po transplantaci jater

Dospělí

První dávka přípravku Myfenax Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy až budete schopni(a) lék polknout. Doporučená denní dávka je 12 tobolek (3 g léčivé látky) rozdělené do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 6 tobolek ráno a 6 tobolek večer.

Děti

Tobolky jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější dávce na základě výšky a tělesné hmotnosti Vašeho dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení lékaře. Pokud je dávka dobře snášena, může být v případě potřeby zvýšena na dávku 900 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g).

Způsob a cesta podání

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Můžete je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky neotvírejte a nedrťte a neužívejte porušené nebo otevřené tobolky. Vyvarujte se kontaktu s práškem, který se vysypal z porušené tobolky. Pokud se nějaká tobolka náhodně otevře, smyjte prášek z pokožky vodou a mýdlem. Pokud se Vám prášek dostane do úst nebo do oka, vypláchněte ho dostatečným množstvím čisté vody.

Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud bude nutné snížení Vaší imunitní odpovědi k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu.

Jestliže jste užil/a více tobolek přípravku Myfenax , než jste měl/a

Je důležité neužívat příliš mnoho tobolek. Pokud jste užil/a více tobolek, nežli je Vaše obvyklá dávka nebo pokud se domníváte, že nějakou tobolku polklo dítě, poraďte se s lékařem nebo navštivte nejbližší pohotovost.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Myfenax

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek užijte jej jakmile si vzpomenete a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Myfenax

Nepřestávejte užívat přípravek Myfenax, protože se cítíte lépe. Je důležité užívat lék tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Ukončení léčby přípravkem Myfenax může zvýšit nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého

Promluvte si s lékařem ihned, jakmile si všimnete některých z následujících nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná lékařská léčba, pokud máte:

- Známky infekce, jako je horečka nebo bolest v krku.
- Neočekávanou tvorbu modřin nebo krvácení.
- Vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla s obtížným dýcháním – můžete mít závažnou alergickou reakci na lék (jako je anafylaxe, angioedém).
- Černou nebo krvavou stolicí nebo zvracení krve či tmavých částic, které vypadají jako kávová zrna. Může se jednat o známky krvácení v žaludku nebo ve střevech.

Četnost určitých nežádoucích účinků závisí na transplantovaném orgánu. Některé nežádoucí účinky se totiž mohou vyskytnout více či méně často v závislosti na tom, zda tento léčivý přípravek užíváte, aby zabránil tomu, že tělo odmítne transplantované srdce nebo transplantovanou ledvinu. Kvůli přehlednosti je každý nežádoucí účinek vždy uveden se svou nejvyšší četností.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- bakteriální, virové a/nebo plísňové infekce
- závažné infekce které mohou postihnout celé tělo
- pokles počtu bílých krvinek, krevních destiček nebo červených krvinek, který může způsobit zvýšené riziko infekcí, vznik modřin, krvácení, dušnost a slabost
- krvácení pod kůží
- zvýšený počet bílých krvinek
- příliš mnoho kyselin v těle
- vysoká hladina cholesterolu a/nebo tuků v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- vysoká hladina draslíku v krvi, nízká hladina draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, dna
- nervozita, abnormality myšlenek, vnímání a úroveň vnímavosti, deprese, pocit úzkosti, potíže se spánkem
- zvýšené svalové napětí, třes, ospalost, pocit závratí, bolest hlavy, pocit brnění, píchání nebo necitlivost
- zrychlený srdeční tep
- nízký/vysoký krevní tlak, rozšíření cév
- zadržování tekutin v plicích, dýchavičnost, kašel
- nafouklé břicho
- zvracení, bolest žaludku, průjem, nevolnost
- zácpa, porucha trávení, větry (plynatost)
- snížení chuti k jídlu
- změny různých laboratorních parametrů
- zánět jater, zežloutnutí pokožky a očního bělma
- vyrážky na kůži, vyrážka, akné
- svalová slabost
- bolest kloubů
- ledvinové potíže
- krev v moči
- horečka, pocit chladu, bolest, pocit slabosti a ochablosti
- zadržování tekutin v těle
- část vnitřního orgánu nebo tkáň vystupuje přes oslabené místo v břišních svalech
- bolest svalů, krku a zad

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- rakovina kůže, nerakovinný růst kůže
- neobvyklý nebo nadměrný růst tkáně
- pokles počtu všech krvinek
- nezhoubné zvětšení lymfatických uzlin, zánětlivé změny na kůži (pseudolymfom)

- snížení tělesné hmotnosti
- neobvyklé myšlenky
- záchvat
- porucha vnímání chuti
- krevní sraženina vzniklá v žilách
- zánět tkáně vystylající vnitřní stěnu břicha a pokrývající většinu břišních orgánů
- neprůchodnost střev
- zánět tlustého střeva způsobující bolest břicha nebo průjem (někdy způsobený cytomegalovirem), vřed v ústech a/nebo žaludeční a/nebo dvanáctíkový vřed, zánět žaludku, jícnu a/nebo ústní dutiny a rtů
- říhání
- ztráta vlasů
- pocit nemoci
- nadměrný růst tkáně dásní
- zánět slinivky způsobující silnou bolest břicha a zad

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- protozoární infekce
- rychlé množení lymfatické tkáně, včetně zhoubných nádorů
- nedostatečná tvorba červených krvinek
- závažné onemocnění kostní dřeně
- hromadění lymfatické tekutiny v těle
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost.
- pokles hladiny protilátek v krvi
- závažné snížení počtu některých bílých krvinek (možnými příznaky jsou horečka, bolest v krku, časté infekce) (agranulocytóza)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- změny vnitřní stěny tenkého střeva (atrofie střevních klků)
- závažný zánět blány pokrývající mozek a míchu
- závažný zánět srdce a srdečních chlopní
- bakteriální infekce obvykle vedoucí k závažné poruše plic (tuberkulóza, atypické mykobakteriální infekce)
- závažné onemocnění ledvin (BK virová nefropatie)
- závažné onemocnění centrálního nervového systému (progresivní multifokální leukoencefalopatie způsobená JC virem)
- pokles počtu některých bílých krvinek (neutropenie)
- změna tvaru některých bílých krvinek

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí, zejména u těch mladších 6 let, může být oproti dospělým pravděpodobnější výskyt některých nežádoucích účinků, včetně průjmu, zvracení, infekcí, úbytku červených krvinek a úbytku bílých krvinek v krvi a případně rakoviny lymfatických uzlin nebo kůže.

Nepřestávejte však užívat lék dříve než to proberete s ošetřujícím lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Myfenax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myfenax obsahuje

- Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát.
Jedna tobolka obsahuje 250 mg mofetil-mykofenolátu.
- Pomocnými látkami jsou:

Obsah tobolky

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Povidon K30

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Tobolka

Víčko:

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Tělo:

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Černý inkoust obsahuje šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol a hydroxid draselný.

Jak Myfenax vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky

Tělo tobolky: karamelové neprůhledné s černě vytištěným číslem “250”.

Víčko tobolky: světle modré, neprůhledné s černě vytištěným písmenem “M”.

Myfenax 250 mg tvrdé tobolky je balen v PVC/PVdC/Al blistrech a obsahuje v jednom balení 100, 300 nebo 100 x 1 tobolku a v jednom vícečetném balení 300 (3 balení po 100) tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nizozemsko

Výrobci

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Myfenax 500 mg potahované tablety mofetil-mykofenolát

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Myfenax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myfenax užívat
3. Jak se Myfenax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Myfenax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Myfenax a k čemu se používá

Myfenax je lék užívaný k potlačení imunity.

Léčivá látka tohoto přípravku se nazývá mofetil-mykofenolát.

Myfenax se užívá k zábraně odloučení transplantovaných ledvin, transplantovaného srdce nebo transplantovaných jater u dospělých, dětí a dospívajících. Užívá se společně s jinými léky s podobnou funkcí (např. cyklosporin nebo kortikosteroidy).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myfenax užívat

UPOZORNĚNÍ

Mykofenolát způsobuje vrozené vady a úmrtí plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započetím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mykofenolátu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení před tím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Antikoncepce, těhotenství a kojení“.

Neužívejte Myfenax

- pokud jste alergický(á) na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mykofenolát způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz „Antikoncepce, těhotenství a kojení“).
- pokud kojíte.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Myfenax užívat.

Upozornění a opatření

Promluvte si ihned se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem Myfenax:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém.
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku) nebo dojde ke vzniku nečekaných modřin a/nebo krvácení.
- pokud máte nebo jste někdy měl/a jakékoliv problémy se zažívacím systémem, např. žaludeční vředy.
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek Myfenax.
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Přípravek Myfenax snižuje obranné mechanismy Vašeho organismu. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Měl(a) byste proto omezovat působení slunečního a ultrafialového (UV) záření na Vaši kůži nošením vhodného ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

V průběhu léčby přípravkem Myfenax a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem Myfenax a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

Děti a dospívající

U dětí, zejména u těch mladších 6 let, může být oproti dospělým pravděpodobnější výskyt některých nežádoucích účinků, včetně průjmu, zvracení, infekcí, úbytku červených krvinek a úbytku bílých krvinek v krvi a případně rakoviny lymfatických uzlin nebo kůže.

Tablety jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem.

Pokud si nejste něčím ohledně léčby Vašeho dítěte jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a přípravek Myfenax

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud odpovíte "ano" na jakoukoli z následujících otázek, informujte o tom Vašeho lékaře před zahájením léčby přípravkem Myfenax:

- Užíváte jakýkoliv lék, který obsahuje:
 - o azathioprin nebo jinou imunosupresivní látku (které jsou někdy podávány pacientům po transplantaci),
 - o kolestyramin (užívá se ke snížení vysokých hladin cholesterolu v krvi),
 - o rifampicin (antibiotikum),
 - o antacida nebo inhibitory protonové pumpy (užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení),
 - o látky, které váží fosfáty (používané u pacientů s chronickým selháním ledvin, aby se snížilo vstřebávání fosfátů),
 - o antibiotika (užívaná k léčbě bakteriálních infekcí),
 - o isavukonazol (užívaný k léčbě mykotických infekcí),
 - o telmisartan (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)
 - o nebo jiné léky, včetně těch, které nejsou na lékařský předpis, o kterých by Váš ošetřující lékař nevěděl?
- Potřebujete být očkován(a) (živou vakcínou)? Ošetřující lékař Vám poradí, co je pro Vás vhodné

Antikoncepce, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Myfenax

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte při užívání přípravku Myfenax používat účinnou metodu antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem Myfenax
- během celé léčby přípravkem Myfenax
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem Myfenax.

O nejvhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Bude záležet na Vaší individuální situaci. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost neúmyslného těhotenství. **Kontaktujte svého lékaře ihned jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce, nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností, nemůžete otěhotnět:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám chirurgicky odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Myfenax

Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste vy nebo vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem Myfenax.

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si se svým lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních lécích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- Plánujete otěhotnět.
- Nedošlo u Vás k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- Měla jste intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat svého lékaře. Nicméně nadále užívejte přípravek Myfenax až do doby návštěvy lékaře.

Těhotenství

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Kojení

Pokud kojíte, neužívejte přípravek Myfenax. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Myfenax má mírný vliv na schopnost řídit, používat jakékoli nástroje nebo obsluhovat stroje. Máte-li pocit ospalosti, necitlivosti nebo zmatenosti, obraťte se na lékaře nebo zdravotní sestru, a dokud se Vám neudělá lépe, neříd'te, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Myfenax obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Myfenax užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše léčba bude zahájena a sledována lékařem, který je specialistou na transplantace.

Obvyklý způsob užívání přípravku Myfenax je následující:

Dávkování po transplantaci ledvin

Dospělí

První dávka bude podána během 72 hodin po transplantaci. Doporučená celková denní dávka je 4 tablety (2 g léčivé látky) rozdělené do dvou denních dávek. To znamená užít 2 tablety ráno a 2 tablety večer.

Děti a dospívající

Tablety jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Doporučená udržovací dávka zůstává 600 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 2 g). Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení lékaře.

Dávkování po transplantaci srdce

Dospělí

První dávka bude podána během 5 dnů po transplantaci srdce. Doporučená denní dávka je 6 tablet (3 g léčivé látky) rozdělené do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

Děti a dospívající

Tablety jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení

lékaře. Pokud je dávka dobře snášena, může být v případě potřeby zvýšena na dávku 900 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g).

Dávkování po transplantaci jater

Dospělí

První dávka přípravku Myfenax Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy až budete schopni/a tablety polknout. Doporučená denní dávka je 6 tablet (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

Děti

Tablety jsou vhodné pouze pro děti, které jsou schopné polykat pevné léky bez rizika udušení. Tento léčivý přípravek má tedy být podáván pouze v souladu s lékařským předpisem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.

Lékař Vašeho dítěte rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě výšky a tělesné hmotnosti dítěte (plocha povrchu těla – měří se v metrech čtverečních nebo „m²“). Doporučená úvodní dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně. Dávka má být individualizována na základě klinického hodnocení lékaře. Pokud je dávka dobře snášena, může být v případě potřeby zvýšena na dávku 900 mg/m² dvakrát denně (maximální celková denní dávka 3 g).

Způsob a cesta podání

Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Můžete je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety nedělte ani nedrťte. Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud bude nutné snížení Vaší imunitní odpovědi k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu.

Jestliže jste užil/a více tablet přípravku Myfenax, než jste měl/a

Je důležité neužívat příliš mnoho tablet. Pokud jste užil/a více tablet, nežli je Vaše obvyklá dávka nebo pokud se domníváte, že nějakou tabletu polklo dítě, poraďte se s lékařem nebo navštivte nejbližší pohotovost.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Myfenax

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek, užijte jej, jakmile si vzpomenete a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Myfenax

Nepřestávejte užívat přípravek Myfenax, protože se cítíte lépe. Je důležité užívat lék tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Ukončení léčby přípravkem Myfenax může zvýšit nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Promluvte si s lékařem ihned, jakmile si všimnete některých z následujících nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná lékařská léčba, pokud máte:

- Znamky infekce, jako je horečka nebo bolest v krku.
- Neočekávanou tvorbu modřin nebo krvácení.
- Vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla s obtížným dýcháním – můžete mít závažnou alergickou reakci na lék (jako je anafylaxe, angioedém).

- Černou nebo krvavou stolicí nebo zvracení krve či tmavých částic, které vypadají jako kávová zrna. Může se jednat o známky krvácení v žaludku nebo ve střevech.

Četnost určitých nežádoucích účinků závisí na transplantovaném orgánu. Některé nežádoucí účinky se totiž mohou vyskytnout více či méně často v závislosti na tom, zda tento léčivý přípravek užíváte, aby zabránil tomu, že tělo odmítne transplantované srdce nebo transplantovanou ledvinu. Kvůli přehlednosti je každý nežádoucí účinek vždy uveden se svou nejvyšší četností.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- bakteriální, virové a/nebo plísňové infekce
- závažné infekce které mohou postihnout celé tělo
- pokles počtu bílých krvinek, krevních destiček nebo červených krvinek, který může způsobit zvýšené riziko infekcí, vznik modřin, krvácení, dušnost a slabost
- krvácení pod kůží
- zvýšený počet bílých krvinek
- příliš mnoho kyselin v těle
- vysoká hladina cholesterolu a/nebo tuků v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- vysoká hladina draslíku v krvi, nízká hladina draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, dna
- nervozita, abnormality myšlenek, vnímání a úroveň vnímavosti, deprese, pocit úzkosti, potíže se spánkem
- zvýšené svalové napětí, třes, ospalost, pocit závratí, bolest hlavy, pocit brnění, píchání nebo necitlivost
- zrychlený srdeční tep
- nízký/vysoký krevní tlak, rozšíření cév
- zadržování tekutin v plicích, dýchavičnost, kašel
- nafouklé břicho
- zvracení, bolest žaludku, průjem, nevolnost
- zácpa, porucha trávení, větry (plynatost)
- snížení chuti k jídlu
- změny různých laboratorních parametrů
- zánět jater, zežloutnutí pokožky a očního bělma
- vyrůstky na kůži, vyrážka, akné
- svalová slabost
- bolest kloubů
- ledvinové potíže
- krev v moči
- horečka, pocit chladu, bolest, pocit slabosti a ochablosti
- zadržování tekutin v těle
- část vnitřního orgánu nebo tkáň vystupuje přes oslabené místo v břišních svalech
- bolest svalů, krku a zad

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- rakovina kůže, nerakovinný růst kůže
- neobvyklý nebo nadměrný růst tkáně
- pokles počtu všech krvinek
- nezhoubné zvětšení lymfatických uzlin, zánětlivé změny na kůži (pseudolymfom)
- snížení tělesné hmotnosti
- neobvyklé myšlenky
- záchvat
- porucha vnímání chuti
- krevní sraženina vzniklá v žilách
- zánět tkáně vystýlající vnitřní stěnu břicha a pokrývající většinu břišních orgánů

- neprůchodnost střev
- zánět tlustého střeva způsobující bolest břicha nebo průjem (někdy způsobený cytomegalovirem), vřed v ústech a/nebo žaludeční a/nebo dvanáctníkový vřed, zánět žaludku, jícnu a/nebo ústní dutiny a rtů
- říhání
- ztráta vlasů
- pocit nemoci
- nadměrný růst tkáně dásní
- zánět slinivky způsobující silnou bolest břicha a zad

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- protozoární infekce
- rychlé množení lymfatické tkáně, včetně zhoubných nádorů
- nedostatečná tvorba červených krvinek
- závažné onemocnění kostní dřeně
- hromadění lymfatické tekutiny v těle
- dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost.
- pokles hladiny protilátek v krvi
- závažné snížení počtu některých bílých krvinek (možnými příznaky jsou horečka, bolest v krku, časté infekce) (agranulocytóza)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- změny vnitřní stěny tenkého střeva (atrofie střevních klků)
- závažný zánět blány pokrývající mozek a míchu
- závažný zánět srdce a srdečních chlopní
- bakteriální infekce obvykle vedoucí k závažné poruše plic (tuberkulóza, atypické mykobakteriální infekce)
- závažné onemocnění ledvin (BK virová nefropatie)
- závažné onemocnění centrálního nervového systému (progresivní multifokální leukoencefalopatie způsobená JC virem)
- pokles počtu některých bílých krvinek (neutropenie)
- změna tvaru některých bílých krvinek

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí, zejména u těch mladších 6 let, může být oproti dospělým pravděpodobnější výskyt některých nežádoucích účinků, včetně průjmu, zvracení, infekcí, úbytku červených krvinek a úbytku bílých krvinek v krvi a případně rakoviny lymfatických uzlin nebo kůže.

Nepřestávejte však užívat lék dříve než to proberete s ošetřujícím lékařem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak Myfenax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myfenax obsahuje

- Léčivou látkou je mofetil-mykofenolát.
Jedna tableta obsahuje 500 mg mofetil-mykofenolátu.

- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K30

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy

Potah tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (PEG 400)

Mastek

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Jak Myfenax vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety

Světle nachová, oválná, potahovaná tableta označená "M500" na jedné straně a hladká na druhé straně.

Myfenax 500 mg potahované tablety je balen v PVC/PVdC/Al blistrech a obsahuje v jednom balení 50, 100, 150, 50 x 1 nebo 100 x 1 tabletu a v jednom vícečetném balení 150 (3 balení po 50) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nizozemsko

Výrobci

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042

Maďarsko

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.

Mogilska 80 Str.

31-546 Krakow

Polsko

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.