

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο στρογγυλά δισκία λευκού χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Myclausen ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή για την προφύλαξη της οξείας απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς που έχουν δεχθεί αλλογενή νεφρικά, καρδιακά ή ηπατικά μοσχεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται από κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό, ειδικό στις μεταμοσχεύσεις.

Δοσολογία

Χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού

Ενήλικες

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει εντός 72 ωρών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού είναι 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (2 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 2 έως 18 ετών

Η συνιστώμενη δόση μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι 600 mg/m² χορηγούμενη από στόματος δύο φορές την ημέρα (έως το πολύ 2 g την ημέρα). Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μεγαλύτερη του 1,5 m² σε δόση 1 g δύο φορές την ημέρα (2 g ημερήσια δόση). Επειδή κάποιες ενέργειες αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα με αυξημένη συχνότητα στην ηλικιακή αυτή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.8) συγκριτικά με τους ενήλικες, μπορεί να απαιτηθεί παροδική μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι σχετικοί κλινικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας της αντίδρασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός < 2 ετών

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα. Αυτά είναι ανεπαρκή για την υπόδειξη συνιστώμενης δοσολογίας, ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση σε μεταμόσχευση καρδιάς

Ενήλικες

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει εντός 5 ημερών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Χρήση σε μεταμόσχευση ήπατος

Ενήλικες

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως (IV) για τις πρώτες 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Αμέσως μετά, χορηγείται Mycclaussen από στόματος, μόλις αυτό μπορεί να γίνει ανεκτό. Η από στόματος συνιστώμενη δόση για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος.

Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση του 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και του 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος είναι κατάλληλη για τους ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να αποφεύγονται δόσεις μεγαλύτερες από 1 g χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα, εκτός της περιόδου που ακολουθεί αμέσως μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά. Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δοσολογίας σε ασθενείς που εμφανίζουν μετεγχειρητικά, επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Αγωγή κατά τη διάρκεια επεισοδίων απόρριψης

Το μυκοφαινολικό οξύ (MPA) είναι ο ενεργός μεταβολίτης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ. Η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος δεν οδηγεί σε μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPA, ενώ δεν απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή του Mycclaussen. Δεν υπάρχει καμία βάση για προσαρμογή της δόσης του Mycclaussen μετά από απόρριψη του καρδιακού μοσχεύματος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα κατά την απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία της πρώτης ή ανθεκτικής απόρριψης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος
Λόγω του ότι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει επιδείξει τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυς και κουνέλια, τα δισκία δεν θα πρέπει να συνθλίβονται.

4.3 Αντενδείξεις

- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Myclausen (βλ. παράγραφο 4.8).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.6).
- Η θεραπεία με Myclausen δεν θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, χωρίς να προσκομίζουν αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.6).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεοπλάσματα

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του Myclausen, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την ένταση και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής, παρά με τη χρήση κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα. Σαν γενική συμβουλή και με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, η έκθεση στο ηλιακό και στο υπεριώδες φως θα πρέπει να περιορίζεται φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Myclausen, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και λοιμώξεις από πρωτόζωα), θανατηφόρες λοιμώξεις, και σηψαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτού του είδους τις λοιμώξεις περιλαμβάνονται η επανενεργοποίηση λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης, όπως η επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C και λοιμώξεις που προκαλούνται από polyoma ιούς (σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια, σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)). Περιστατικά ηπατίτιδας λόγω επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C έχουν αναφερθεί σε ασθενείς-φορείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνά συνδεδεμένες με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή με νευρολογικά συμπτώματα. Το μυκοφαινολικό οξύ έχει κυτταροστατική επίδραση στα B- και T-λεμφοκύτταρα, επομένως μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη σοβαρότητα της COVID-19 και θα πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη κλινική ενέργεια.

Υπήρξαν αναφορές υπογαμμασφαιριναιμίας συσχετιζόμενης με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η μετάβαση από το Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε ένα εναλλακτικό ανοσοκατασταλτικό είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα IgG στον ορό να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές. Οι ασθενείς υπό Μυκοφαινόλη μοφετίλ που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις θα πρέπει να μετρούν τις ανοσοσφαιρίνες στον ορό τους. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης, κλινικά σχετιζόμενης υπογαμμασφαιριναιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται καταλλήλη κλινική ενέργεια, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχυρές κυτταροστατικές επιδράσεις που μπορεί να έχει το μυκοφαινόλικό οξύ στα T- και B-λεμφοκύτταρα.

Υπήρξαν δημοσιευμένες αναφορές βρογχεκτασίας σε ενήλικες και παιδιά που έλαβαν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η μετάβαση από το Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε ένα εναλλακτικό ανοσοκατασταλτικό είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Ο κίνδυνος βρογχεκτασίας μπορεί να συνδέεται με υπογαμμασφαιριναιμία ή με απευθείας επίδραση στον πνεύμονα. Υπήρξαν επίσης και μεμονωμένες αναφορές διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η διερεύνηση των ασθενών που εκδηλώνουν επίμονα πνευμονικά συμπτώματα, όπως βήχα και δύσπνοια.

Αίμα και ανοσοποιητικό σύστημα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να παρακολουθούνται για ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με το ίδιο το Myclausen, με ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή, με λοιμώξεις από ιούς ή με κάποιο συνδυασμό αυτών των αιτιών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, δύο φορές το μήνα κατά το δεύτερο και τρίτο μήνα της θεραπείας και στη συνέχεια μία φορά το μήνα κατά τον πρώτο χρόνο. Αν αναπτυχθεί ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), πιθανόν να είναι κατάλληλη η διακοπή ή ο τερματισμός της χορήγησης Myclausen.

Περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (pure red cell aplasia, PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Ο μηχανισμός με τον οποίο η μυκοφαινόλη μοφετίλ προκαλεί PRCA είναι άγνωστος. Η PRCA μπορεί να υποχωρήσει με μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας με Myclausen. Αλλαγές στη θεραπεία με Myclausen πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο υπό την κατάλληλη επίβλεψη στους αποδέκτες μοσχεύματος ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης, μη αναμενόμενο μώλωπα, αιμορραγία ή οποιαδήποτε άλλη εκδήλωση ανεπάρκειας του μυελού των οστών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και ότι η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης μπορεί να είναι χρήσιμος. Οι γιατροί που συνταγογραφούν το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ανατρέχουν στις εθνικές οδηγίες για τους εμβολιασμούς κατά της γρίπης.

Γαστρεντερικό

Επειδή η μυκοφαινόλη μοφετίλ έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων σπανίων περιπτώσεων εξέλκωσης της γαστρεντερικής οδού, αιμορραγίας και διάρρησης, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του πεπτικού συστήματος.

Η μυκοφαινόλη μοφετίλ είναι ένας αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης (IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η

χρήση της από ασθενείς που έχουν τη σπάνια κληρονομική έλλειψη του ενζύμου φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HGPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase) όπως στο σύνδρομο Lesch - Nyhan και Kelley - Seegmiller.

Αλληλεπιδράσεις

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αλλαγή της θεραπείας συνδυασμού από τα σχήματα που περιέχουν ανοσοκατασταλτικά, τα οποία παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του MPA, π.χ. από κυκλοσπορίνη σε άλλα που δεν ασκούν τη συγκεκριμένη επίδραση, π.χ. τακρόλιμους, σιρόλιμους, μπελατασέπτη, ή αντίστροφα, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στην έκθεση του MPA. Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του MPA (π.χ. χολεστυραμίνη, αντιβιοτικά) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή εξαιτίας της πιθανότητάς τους να μειώσουν τα επίπεδα στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του Myclausen (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Η παρακολούθηση θεραπευτικών φαρμακευτικών επιπέδων του MPA μπορεί να ενδείκνυται όταν αλλάζει η συνδυαστική θεραπεία (π.χ. από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους ή αντίστροφα) ή για να διασφαλιστεί επαρκής ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο (π.χ. κίνδυνος απόρριψης, θεραπεία με αντιβιοτικά, προσθήκη ή αφαίρεση ενός αλληλεπιδρόντος φαρμάκου).

Συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται το Myclausen ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη, διότι μια τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί.

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αναλογία οφέλους/κινδύνου της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με το σιρόλιμους (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ορισμένες λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής νόσου των ιστών από κυτταρομεγαλοϊό) και πιθανόν γαστρεντερική αιμορραγία και πνευμονικό οίδημα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα (βλ. παράγραφο 4.8).

Τερατογόνες επιδράσεις

Η μυκοφαινολάτη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο. Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές (ποσοστό 45 - 49%) και συγγενείς δυσπλασίες (εκτιμώμενο ποσοστό 23 - 27%) μετά από την έκθεση στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια της κύησης. Ως εκ τούτου, το Myclausen αντενδείκνυται στην κύηση εκτός εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και να ακολουθούν τις συστάσεις που παρέχονται στην παράγραφο 4.6 (π.χ. μέθοδοι αντισύλληψης, δοκιμασία κύησης) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Myclausen. Οι γιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη κατανοούν τον κίνδυνο βλάβης για το βρέφος, την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη και την ανάγκη να συμβουλευθούν άμεσα έναν γιατρό εάν υπάρχει πιθανότητα κύησης.

Αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6)

Λόγω ισχυρών κλινικών ενδείξεων που δείχνουν υψηλό κίνδυνο αποβολής και συγγενών δυσπλασιών όταν χρησιμοποιείται η μυκοφαινολάτη μοφετίλ στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια να αποφευχθεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αξιόπιστη μορφή αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myclausen, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εκτός εάν η αποχή είναι η μέθοδος αντισύλληψης που έχει επιλεγεί. Δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης ταυτόχρονα προτιμώνται για να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες αποτυχίας της αντισύλληψης και μη προγραμματισμένης κύησης.

Για οδηγίες αντισύλληψης για τους άνδρες βλ. παράγραφο 4.6.

Εκπαιδευτικά υλικά

Ο κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας του προϊόντος θα παρέχει εκπαιδευτικά υλικά στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, ώστε να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη μυκοφαινολάτη και να παρέχει πρόσθετες σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας. Τα εκπαιδευτικά υλικά θα τονίζουν τις προειδοποιήσεις σχετικά με την τερατογόνο δράση της μυκοφαινολάτης, θα παρέχουν συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας και καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης. Πλήρης πληροφόρηση σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα μέτρα αποφυγής της κύησης θα πρέπει να παρέχεται από τον γιατρό σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και ανάλογα με την περίπτωση, σε άνδρες ασθενείς.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 90 ημέρες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ακυκλοβίρη

Υψηλότερες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η μυκοφαινολάτη μοφετίλ μαζί με ακυκλοβίρη, σε σύγκριση με τη χορήγηση της ακυκλοβίρης μόνο. Οι μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPAG (το φαινολικό γλυκουρονίδιο του MPA) (αύξηση MPAG κατά 8 %) ήταν ελάχιστες και δε θεωρούνται κλινικώς σημαντικές. Επειδή οι συγκεντρώσεις του MPAG στο πλάσμα αυξάνονται με την ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και οι συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης, υπάρχει το ενδεχόμενο η μυκοφαινολάτη μοφετίλ και η ακυκλοβίρη, ή τα προφάρμακά της, π.χ. η βαλακυκλοβίρη, να ανταγωνίζονται για σωληναριακή απέκκριση και μπορεί να σημειωθούν περαιτέρω αυξήσεις στις συγκεντρώσεις και των δύο ουσιών.

Αντιόξινα και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)

Μειωμένη έκθεση σε MPA έχει παρατηρηθεί όταν αντιόξινα, όπως υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου, και PPIs, που περιλαμβάνουν λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη, χορηγήθηκαν με μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

Όταν συνέκριναν τα ποσοστά της απόρριψης μοσχεύματος ή τα ποσοστά της απώλειας μοσχεύματος, μεταξύ των ασθενών με μυκοφαινολάτης μοφετίλ που λάμβαναν PPIs έναντι ασθενών με μυκοφαινολάτης μοφετίλ που δεν λάμβαναν PPIs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν επέκταση αυτού του ευρήματος σε όλα τα αντιόξινα, διότι η μείωση της έκθεσης όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου είναι σημαντικά μικρότερη από ό, τι όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με PPIs.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντερηπατική επανακυκλοφορία (π.χ. χολεστυραμίνη, κυκλοσπορίνη Α, αντιβιοτικά)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντερηπατική επανακυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Mycclaussen.

Χολεστυραμίνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1,5 g μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε φυσιολογικά υγιή άτομα, τα οποία προηγουμένως είχαν ακολουθήσει αγωγή με 4 g χολεστυραμίνης τρεις φορές την ημέρα για 4 ημέρες, υπήρξε μία κατά 40 % μείωση της AUC του MPA (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας της πιθανότητας μείωσης της αποτελεσματικότητας του Mycclaussen.

Κυκλοσπορίνη Α

Η φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης Α (CsA) δεν επηρεάζεται από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Σε αντίθεση, εάν σταματήσει η συγχωρήγηση της CsA, πρέπει να αναμένεται αύξηση της AUC του MPA

κατά περίπου 30 %. Η CsA παρεμβαίνει στην εντεροηπατική ανακύκλωση του MPA, οδηγώντας σε μειωμένες εκθέσεις MPA κατά 30-50% στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και έχουν λάβει θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ και CsA συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους ή μπελατασέπτη και παρόμοιες δόσεις μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Αντίθετα, θα πρέπει να αναμένονται αλλαγές στην έκθεση του MPA κατά την αλλαγή των ασθενών από CsA σε ένα από τα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία δεν παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του MPA.

Τα αντιβιοτικά που περιορίζουν τα βακτήρια που παράγουν β-γλυκουρονιδάση στο έντερο (π.χ., αμινογλυκοσίδη, κεφαλοσπορίνη, φθοριοκινολόνη και αντιβιοτικά της ομάδας της πενικιλίνης) μπορεί να παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική ανακύκλωση MPAG / MPA οδηγώντας έτσι σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε MPA. Πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα αντιβιοτικά είναι διαθέσιμες:

Σιπροφλοξασίνη ή αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ

Μειώσεις στις (ελάχιστες) συγκεντρώσεις MPA περίπου κατά 50 % πριν από τη δόση έχουν αναφερθεί σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος στις μέρες που ακολουθούν αμέσως μετά την έναρξη από του στόματος χορηγούμενης σιπροφλοξασίνης ή αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ. Αυτή η επίδραση έτεινε να μειωθεί με συνεχή χρήση αντιβιοτικών και σταματάει μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών. Η αλλαγή του επιπέδου πριν από τη δόση μπορεί να μην αντιπροσωπεύει ακριβώς αλλαγές στην ολική έκθεση σε MPA. Επομένως, αλλαγή της δόσης του Myclausen δεν είναι κανονικά απαραίτητη ελλείψει κλινικών στοιχείων δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Ωστόσο, στενή κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτελείται κατά τη διάρκεια του συνδυασμού και αμέσως μετά την αντιβιοτική αγωγή.

Νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη

Σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση όταν η μυκοφαινόλη μοφετίλ χορηγήθηκε ταυτόχρονα με νορφλοξασίνη ή μετρονιδαζόλη ξεχωριστά. Εν τούτοις, ο συνδυασμός με νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη μείωσε την έκθεση του MPA κατά περίπου 30 % μετά από εφάπαξ δόση μυκοφαινόλης μοφετίλ.

Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του MPA.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη γλυκουρονιδίωση (π.χ. ισαβουκοναζόλη, τελμισαρτάνη)

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τη γλυκουρονιδίωση του MPA μπορεί να μεταβάλει την έκθεση σε MPA. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με το Myclausen.

Ισαβουκοναζόλη

Μία αύξηση της έκθεσης ($AUC_{0-\infty}$) του MPA κατά 35 % παρατηρήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση της ισαβουκοναζόλης.

Τελμισαρτάνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση τελμισαρτάνης και μυκοφαινόλη μοφετίλ οδήγησε σε περίπου 30% μείωση των συγκεντρώσεων του MPA. Η τελμισαρτάνη αλλάζει την απομάκρυνση του MPA ενισχύοντας την έκφραση του PPAR γάμμα (ενεργοποιημένος υποδοχέας-γάμμα υπεροξεισωματικού πολλαπλασιαστή), ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί σε ενισχυμένη έκφραση και δραστηριότητα της ισομορφής I9A της διφοσφορικής ουριδίνης της γλυκουρονικής μεταφοράς (UGT1A9). Κατά τη σύγκριση των ποσοστών απόρριψης μοσχεύματος, των ποσοστών απώλειας μοσχεύματος ή των προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ανάμεσα στους ασθενείς του μυκοφαινόλη μοφετίλ με και χωρίς ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή τελμισαρτάνης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικές συνέπειες στις φαρμακοκινητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Γκανσικλοβίρη

Με βάση τα αποτελέσματα μιας μελέτης χορήγησης εφάπαξ δόσης από στόματος μυκοφαινόλης μοφετίλ και ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης στις συνιστώμενες δόσεις και των γνωστών επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μυκοφαινόλης μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.2) και

της γκανσικλοβίρης, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων (που ανταγωνίζονται για τους μηχανισμούς της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης) θα έχει σαν αποτέλεσμα αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της MPAG και της γκανσικλοβίρης. Δεν αναμένεται σημαντική τροποποίηση στη φαρμακοκινητική του MPA και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Myclausen. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα Myclausen και γκανσικλοβίρη ή προφάρμακά της, π.χ. βαλγκανσικλοβίρη, οι συστάσεις για τη δόση της γκανσικλοβίρης θα πρέπει να τηρούνται και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση μυκοφαινολάτης μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς που επίσης δεν λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η συγχορήγηση του μυκοφαινολάτης μοφετίλ και της ριφαμπικίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση στην έκθεση του MPA (AUC_{0-12h}) από 18 % σε 70 %. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα έκθεσης του MPA και να προσαρμόζεται η δόση του Myclausen αντίστοιχα ώστε να διατηρείται η κλινική αποτελεσματικότητα όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται ταυτόχρονα.

Σεβελαμέρη

Μείωση στις C_{max} και AUC_{0-12h} του MPA κατά 30 % και 25 % αντίστοιχα, παρατηρήθηκε όταν η μυκοφαινολάτη μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με σεβελαμέρη χωρίς καθόλου κλινικές επιπτώσεις (π.χ. απόρριψη μοσχεύματος). Συνιστάται, εντούτοις, να χορηγείται το Myclausen τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά τη λήψη της σεβελαμέρης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση από την απορρόφηση του MPA. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ και άλλα δεσμευτικά του φωσφόρου εκτός της σεβελαμέρης.

Τακρόλιμους

Σε αποδέκτες ηπατικού μοσχεύματος που ξεκίνησαν με μυκοφαινολάτη μοφετίλ και τακρόλιμους, η AUC και η C_{max} του MPA, του ενεργού μεταβολίτη της μυκοφαινολάτης μοφετίλ, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχορήγηση με τακρόλιμους. Σε αντίθεση, υπήρξε περίπου 20 % αύξηση της AUC του τακρόλιμους όταν χορηγήθηκαν επανειλημμένες δόσεις μυκοφαινολάτης μοφετίλ (1,5 g δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς-αποδέκτες ηπατικού μοσχεύματος που λάμβαναν τακρόλιμους. Εν τούτοις, σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος η συγκέντρωση του τακρόλιμους δε φάνηκε να μεταβάλλεται από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Εμβόλια από ζώντες οργανισμούς

Τα εμβόλια από ζώντες οργανισμούς δε θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση. Η απάντηση του αντισώματος σε άλλα εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί μόνο σε ενήλικες.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης και μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε πιθήκους αυξάνει στο τριπλάσιο την AUC του MPAG στο πλάσμα. Επομένως, άλλες ουσίες που είναι γνωστό ότι υφίστανται νεφρική σωληναριακή απέκκριση μπορεί να ανταγωνίζονται με το MPAG, και ως εκ τούτου να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του MPAG ή της άλλης ουσίας που υφίσταται σωληναριακή απέκκριση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η κύηση κατά τη λήψη της μυκοφαινολάτης πρέπει να αποφεύγεται. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αξιόπιστη μορφή αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3), πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myclausen, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εκτός εάν η αποχή είναι η μέθοδος αντισύλληψης που έχει επιλεγεί. Δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης ταυτόχρονα προτιμώνται.

Κύηση

Το Myclausen αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά χωρίς να προσκομίζεται αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο αποβολής και συγγενών δυσπλασιών στην αρχή της θεραπείας και πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την αποφυγή και τον προγραμματισμό της κύησης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myclausen, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να έχουν δυο αρνητικές δοκιμασίες κύησης ορού ή ούρων με ευαισθησία τουλάχιστον 25 mIU/ml, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια έκθεση ενός εμβρύου στη μυκοφαινολάτη. Συνιστάται να διενεργείται η δεύτερη δοκιμασία 8 - 10 ημέρες μετά την πρώτη δοκιμασία. Για μεταμοσχεύσεις από αποθανόντες δότες, αν δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή δύο δοκιμασιών με 8 - 10 ημέρες μεταξύ τους, πριν από την έναρξη της θεραπείας, (λόγω του χρόνου της διαθεσιμότητας του οργάνου μεταμόσχευσης), πρέπει να διενεργηθεί αμέσως δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και επιπλέον δοκιμή 8 - 10 ημέρες αργότερα. Οι δοκιμασίες κύησης θα πρέπει να επαναλαμβάνονται όπως απαιτείται κλινικά (π.χ. μετά από αναφορά οποιασδήποτε διακοπής στην αντισύλληψη). Τα αποτελέσματα όλων των δοκιμασιών κύησης θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή. Θα πρέπει να δίνεται στις ασθενείς η οδηγία να συμβουλευούνται αμέσως το γιατρό τους, εάν προκύψει κύηση.

Η μυκοφαινολάτη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο, με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών και συγγενών δυσπλασιών στην περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης:

- Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές σε ποσοστό 45 έως 49% των εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ, συγκριτικά με το αναφερόμενο ποσοστό μεταξύ 12 και 33% σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά εκτός από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ.
- Με βάση βιβλιογραφικές αναφορές, δυσπλασίες συνέβησαν σε ποσοστό 23 έως 27% των γεννήσεων ζώντων νεογνών σε γυναίκες που εκτέθηκαν στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια της κύησης (συγκριτικά με 2% έως 3% των γεννήσεων ζώντων νεογνών στο συνολικό πληθυσμό και με περίπου 4 έως 5% των γεννήσεων ζώντων νεογνών σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων που έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά, εκτός από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ).

Συγγενείς δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πολλαπλών δυσπλασιών, έχουν παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου σε παιδιά ασθενών που είχαν εκτεθεί σε Myclausen κατά τη διάρκεια της κύησης σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Οι ακόλουθες δυσπλασίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα:

- Ανωμαλίες του ωτός (π.χ. μη φυσιολογικός σχηματισμός ή απουσία έξω ωτός), ατρησία του έξω ακουστικού πόρου (μέσου ωτός),
- Δυσπλασίες του προσώπου όπως χειλοεσχιστία (λαγώχειλο), υπερωιοεσχιστία (λυκόστομα), μικρογναθία και μη φυσιολογική υπέρμετρη απόσταση μεταξύ των οφθαλμικών κόγχων,
- Ανωμαλίες του οφθαλμού (π.χ. κολόβωμα),
- Συγγενής καρδιοπάθεια όπως ελλείμματα του μεσοκοιλιακού και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,
- Δυσπλασίες των δακτύλων (π.χ. πολυδακτυλία, συνδακτυλία),
- Τραχειο-οισοφαγικές δυσπλασίες (π.χ. οισοφαγική ατρησία),

- Δυσπλασίες του νευρικού συστήματος όπως δισχιδής ράχη,
- Ανωμαλίες των νεφρών

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για τις ακόλουθες δυσπλασίες:

- Μικροφθαλμία,
- συγγενής κύστη χοριοειδούς πλέγματος,
- αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος,
- αγενεσία του οσφρητικού νεύρου.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το μυκοφαινολικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων από το μυκοφαινολικό οξύ στα θηλάζοντα βρέφη, το Myc Clausen αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Άνδρες

Οι περιορισμένες διαθέσιμες κλινικές ενδείξεις δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα στη μυκοφαινολική μοφετίλ.

Το MPA είναι ένα ισχυρό τερατογόνο. Δεν είναι γνωστό εάν το MPA υπάρχει στο σπέρμα. Υπολογισμοί που βασίζονται σε δεδομένα με βάση τα ζώα δείχνουν ότι η μέγιστη ποσότητα MPA που θα μπορούσε ενδεχομένως να μεταφερθεί σε γυναίκα είναι τόσο χαμηλή που θα ήταν απίθανο να έχει επίδραση. Η μυκοφαινολάτη έχει δείχθει ότι είναι γενοτοξική στις μελέτες σε ζώα σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις θεραπευτικές εκθέσεις του ανθρώπου μόνο με μικρά περιθώρια, έτσι ώστε να μην αποκλείεται πλήρως ο κίνδυνος γενοτοξικών επιδράσεων στα σπερματοζωάρια.

Επομένως, συνιστώνται τα ακόλουθα προληπτικά μέτρα: σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους συνιστάται να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα ασθενούς και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης μοφετίλ. Οι άνδρες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται και να συζητούν με καταρτισμένο επαγγελματία υγείας τους πιθανούς κινδύνους απόκτησης ενός παιδιού.

Γονιμότητα

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών επιμύων σε από του στόματος δόσεις έως 20 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση αντιπροσωπεύει 2 - 3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και 1,3 - 2 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μια μελέτη γονιμότητας και αναπαραγωγής που πραγματοποιήθηκε σε θηλυκούς επίμυς, από του στόματος δόσεις των 4,5 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένης της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και της υδροκεφαλίας) στους απογόνους πρώτης γενιάς απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση ήταν περίπου 0,5 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς. Καμία επίδραση στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους δεν ήταν εμφανής στις μητέρες ή στην επόμενη γενιά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, σύγχυση, ζάλη, τρόμο ή υπόταση και συνεπώς οι ασθενείς συνιστάται να δίνουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Διάρροια (έως 52,6%), λευκοπενία (έως 45,8%), βακτηριακές λοιμώξεις (έως 39,9%) και έμετος (έως 39,1%) ήταν ανάμεσα στις πιο συχνές και/ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη χορήγηση μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν ενδείξεις για υψηλότερη συχνότητα ορισμένων τύπων λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, από κλινικές δοκιμές και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 1, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA (SOC) μαζί με τις συχνότητές τους. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και άγνωστης συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Λόγω των μεγάλων διαφορών που παρατηρήθηκαν στη συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε διάφορες μεταμοσχευτικές ενδείξεις, η συχνότητα παρουσιάζεται ξεχωριστά για ασθενείς με νεφρική, ηπατική και καρδιακή μεταμόσχευση.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Βακτηριακές λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μυκητιασικές λοιμώξεις	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις από πρωτόζωα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ιογενείς λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Νεοπλασμάτα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			
Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νεόπλασμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Καρκίνος δέρματος	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εκχύμωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοκύτωση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψευδολέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Οξέωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπερχοληστερολαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερλιπιδαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπασβεσταιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υποφωσφοραιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Ουρική Αρθρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συγχυτική κατάσταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κατάθλιψη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διέγερση	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αγχος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σκέψη μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπέρταση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Παραισθησία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπνηλία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Τρόμος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σπασμός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές			
Ταχυκαρδία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αγγειακές διαταραχές			
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπόταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκήλη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αγγειοδιαστολή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Βρογχεκτασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονική ίνωση	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κολίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οισοφαγίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερυγή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ελκος του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερπλασία των ούλων	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εύλεός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξέλκωση του στόματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Στοματίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας
Υπογαμμασφαιριναιμία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατίτιδα	Συχνές	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ίκτερος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Ακμή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτροφία δέρματος	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Μυϊκή αδυναμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αιματουρία	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Εξασθένιση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ρίγη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κήλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αίσθημα κακουχίας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Άλγος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οξύ φλεγμονώδες σύνδρομο που σχετίζεται με αναστολές <i>de novo</i> σύνθεσης πουρίνης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Κακοήθειες

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινόλης μοφετίλ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4). Δεδομένα ασφάλειας τριών ετών σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και καρδιάς δεν απεκάλυψαν μη αναμενόμενες μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας, συγκριτικά με τα δεδομένα ενός έτους. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ήταν υπό παρακολούθηση για διάστημα ενός τουλάχιστον έτους, μικρότερο όμως των τριών ετών.

Λοιμώξεις

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων (ορισμένες από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρο έκβαση), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από ευκαιριακούς παράγοντες και επανενεργοποίηση λανθάνοντων ιών. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με το συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο σοβαρές λοιμώξεις ήταν η σήψη, η περιτονίτιδα, η μηνιγγίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η φυματίωση και η άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, καρδιάς και ήπατος και ήταν υπό παρακολούθηση για 1 τουλάχιστον έτος, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ (2 g ή 3 g ημερησίως) με άλλα ανοσοκατασταλτικά ήταν βλεννογονοδερματική καντιντίαση, ιαμμία/σύνδρομο CMV (κυτταρομεγαλοϊού) και απλός έρπης. Η αναλογία των ασθενών με ιαμμία/σύνδρομο CMV ήταν 13,5 %. Περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό BK νεφροπάθειας, όπως επίσης και περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό JC προιούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινόλη μοφετίλ.

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος

Οι κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης της λευκοπενίας, της αναιμίας, της θρομβοπενίας και της πανκυτταροπενίας, είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ και μπορεί να οδηγήσουν ή να συμβάλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων και αιμορραγιών (βλ. Παράγραφο 4.4). Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί. Επομένως, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας και ανεπάρκειας του μυελού των οστών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεμονωμένες περιπτώσεις ανώμαλης μορφολογίας των ουδετερόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της επίκτητης ανωμαλίας Pelger-Huet, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με μυκοφαινόλη μοφετίλ. Αυτές οι αλλαγές δεν σχετίζονται με διαταραγμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να υποδείξουν μια «αριστερή στροφή» στην ωρίμανση των ουδετερόφιλων στις αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες μπορεί εσφαλμένα να ερμηνευτούν ως σημάδι λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπως εκείνοι που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Οι πιο σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές ήταν η εξέλκωση και η αιμορραγία που είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ. Στοματικά, οισοφαγικά, γαστρικά, δωδεκαδακτυλικά και εντερικά έλκη που συχνά περιπλέκονται από αιμορραγία, καθώς και αιματέμεση, μέλαινα και αιμορραγικές μορφές γαστρίτιδας και κολίτιδας, αναφέρθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των βασικών κλινικών δοκιμών. Οι πιο κοινές γαστρεντερικές διαταραχές, ωστόσο, ήταν η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος. Η ενδοσκοπική διερεύνηση ασθενών με διάρροια σχετιζόμενη με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ έχει αποκαλύψει μεμονωμένες περιπτώσεις ατροφίας εντερικών λαχνών (βλ. Παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αγγειονευρωτικού οιδήματος και αναφυλακτικής αντίδρασης.

Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτόματης αποβολής σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε μυκοφαινόλη μοφετίλ, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο, βλ. παράγραφο 4.6.

Συγγενείς διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί συγγενείς δυσπλασίες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε παιδιά γονέων που εκτέθηκαν σε μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, βλ. παράγραφο 4.6.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς που λάμβαναν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρο έκβαση. Υπήρξαν επίσης αναφορές βρογχεκτασίας σε παιδιά και ενήλικες.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχει αναφερθεί υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οίδημα, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, του οιδήματος του προσώπου και του οιδήματος του οσχέου, αναφέρθηκε πολύ συχνά κατά τη διάρκεια των βασικών δοκιμών. Ο μυοσκελετικός πόνος όπως η μυαλγία και ο πόνος στο λαιμό και την πλάτη ήταν επίσης πολύ συχνά αναφερόμενα.

Το οξύ φλεγμονώδες σύνδρομο που σχετίζεται με αναστολές *de novo* σύνθεσης πουρίνης έχει περιγραφεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία ως μια παράδοξη προφλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ και το μυκοφαινόλικό οξύ, και χαρακτηρίζεται από πυρετό, αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυϊκό πόνο και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία έδειξαν ότι επέρχεται ταχεία βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια κλινική μελέτη επί 92 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας από 2 έως 18 ετών στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m² μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν γενικώς παρόμοια προς εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν 1 g μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, τα ακόλουθα σχετιζόμενα με τη θεραπεία, ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν συχνότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες: διάρροια, σηψαιμία, λευκοπενία, αναιμία και λοίμωξη.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί γενικώς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οφείλονται στην ανοσοκαταστολή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ ως μέρος μιας συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής των ιστών νόσου από κυτταρομεγαλοϊό) και πιθανόν γαστρεντερικής αιμορραγίας και πνευμονικού οιδήματος, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφορές υπερδοσολογίας με μυκοφαινόλη μοφετίλ έχουν ληφθεί από κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις της υπερδοσολογίας στις οποίες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, τα συμβάματα εμπίπτουν στα πλαίσια της γνωστής εικόνας ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Αναμένεται ότι η υπερδοσολογία με μυκοφαινόλη μοφετίλ θα μπορούσε πιθανώς να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένη ευπάθεια σε

λοιμώξεις και καταστολή του μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αναπτυχθεί ουδετεροπενία, η δοσολογία του Myclausen θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η αιμοδιύλιση δε θα πρέπει να αναμένεται να απομακρύνει κλινικά σημαντικές ποσότητες του MPA ή του MPAG. Τα απολύματα του χολικού οξέος, όπως η χολεστυραμίνη, μπορούν να αποβάλλουν το MPA με το να μειώσουν την εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA06

Μηχανισμός δράσης

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ είναι ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του MPA. Το MPA είναι ένας εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της IMPDH και συνεπώς αναστέλλει την *de novo* οδό σύνθεσης του νουκλεοτιδίου της γουανοσίνης χωρίς ενσωμάτωση στο DNA. Επειδή τα T- και B- λεμφοκύτταρα εξαρτώνται άμεσα, όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό τους, από την *de novo* σύνθεση των πουρινών ενώ άλλοι τύποι κυττάρων μπορούν να χρησιμοποιούν οδούς διάσωσης, το MPA έχει ισχυρότερη κυτταροστατική δράση επί των λεμφοκυττάρων απ' ό,τι σε άλλα κύτταρα. Εκτός από την αναστολή της IMPDH και την επακόλουθη εξάντληση των λεμφοκυττάρων, το MPA επηρεάζει επίσης τα κυτταρικά σημεία ελέγχου που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολικό προγραμματισμό των λεμφοκυττάρων. Έχει καταδειχθεί, χρησιμοποιώντας ανθρώπινα CD4+ T-κύτταρα, ότι το MPA μετατοπίζει τις μεταγραφικές δραστηριότητες στα λεμφοκύτταρα από μια αυξητική κατάσταση σε καταβολικές διεργασίες σχετικές με το μεταβολισμό και την επιβίωση οδηγώντας σε μια ανενεργή κατάσταση των T-κυττάρων, όπου τα κύτταρα καθίστανται μη ανταποκρινόμενα στο συγκεκριμένο αντιγόνο τους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ υφίσταται ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση και πλήρη μεταβολισμό πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία σε ενεργό μεταβολίτη, το MPA. Όπως αποδεικνύεται από την καταστολή της οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η ανοσοκατασταλτική δράση της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σχετίζεται με τη συγκέντρωση του MPA. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης μυκοφαινολάτης μοφετίλ, σύμφωνα με την AUC του MPA, είναι 94 % σε σχέση με την ενδοφλέβια χορηγούμενη μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στο βαθμό απορρόφησης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (AUC του MPA) που χορηγήθηκε σε δόσεις των 1,5 g δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση. Ωστόσο, το C_{max} του MPA μειώθηκε κατά 40 % παρουσία τροφής. Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είναι συστηματικώς μετρήσιμη στο πλάσμα, μετά την από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας, παρατηρούνται συνήθως δευτερογενείς αυξήσεις της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα σε περίπου 6-12 ώρες μετά τη δόση. Μία μείωση της AUC του MPA της τάξης του 40 % περίπου, σχετίζεται με τη συγχορήγηση χολεστυραμίνης (4 g τρεις φορές την ημέρα), γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσό εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας.

Σε κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις, το MPA δεσμεύεται σε ποσοστό 97 % με τη λευκωματίνη του πλάσματος.

Κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (< 40 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση είχαν μέσες τιμές των AUCs του MPA περίπου 30% χαμηλότερες και της C_{max} περίπου 40% χαμηλότερες συγκριτικά με την όσιμη μετά τη μεταμόσχευση περίοδο (3 - 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση).

Βιομετασχηματισμός

Το MPA μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονική μεταφοράση (ισομορφή UGT1A9) προς σχηματισμό ανενεργού φαινολικού γλυκουρονιδίου του MPA (MPAG). *In vivo*, το MPAG μετατρέπεται πίσω σε ελεύθερο MPA μέσω της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας. Σχηματίζεται, επίσης, έλασσον ακυλο-γλυκουρονίδιο (AcMPAG). Το AcMPAG είναι φαρμακολογικά ενεργό και πιθανολογείται ότι ευθύνεται για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του MMF (διάρροια, λευκοπενία).

Αποβολή

Μια αμελητέα ποσότητα ουσίας αποβάλλεται ως MPA (< 1 % της δόσης) στα ούρα. Η από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης μυκοφαινόλης μοφετίλ έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ανάκτηση της χορηγηθείσας δόσης. Το 93 % της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 6 % στα κόπρανα. Το μεγαλύτερο μέρος (περίπου 87 %) της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως MPAG.

Σε κλινικώς απαντώμενες συγκεντρώσεις, τα MPA και MPAG δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις MPAG στο πλάσμα (> 100 µg/ml), απομακρύνονται μικρές ποσότητες MPAG.

Παρεμβαλλόμενες στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου, οι ουσίες που δεσμεύουν το χολικό οξύ, όπως είναι η χολεστυραμίνη, μειώνουν την AUC του MPA (βλ. Παράγραφο 4.9).

Η κατανομή του MPA εξαρτάται από διάφορους μεταφορείς. Τα πολυπεπίδια μεταφοράς οργανικού ανιόντος (OATP) και η σχετιζόμενη με την αντίσταση σε πολλά φάρμακα πρωτεΐνη 2 (MRP2) εμπλέκονται στη διάθεση του MPA. Οι ισομορφές OATP και η πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) είναι μεταφορείς που σχετίζονται με τη χολική απέκκριση των γλυκουρονιδίων. Η πρωτεΐνη αντίστασης πολλαπλών φαρμάκων (MDR1) είναι, επίσης, σε θέση να μεταφέρει MPA, αλλά η συμβολή της φαίνεται να περιορίζεται στη διαδικασία απορρόφησης. Στο νεφρό, το MPA και οι μεταβολίτες του δυνητικά αλληλεπιδρούν με νεφρικούς μεταφορείς οργανικών ανιόντων.

Η εντεροηπατική επανακυκλοφορία παρεμποδίζει τον ακριβή προσδιορισμό των παραμέτρων διάθεσης του MPA. Μπορούν να υποδειχθούν μόνο φαινόμενες τιμές. Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, παρατηρήθηκαν κατά προσέγγιση τιμές κάθαρσης 10,6 L/h και 8,27 L/h αντίστοιχα και τιμές ημιζωής 17 ώρες. Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, οι μέσες τιμές κάθαρσης ήταν υψηλότερες (εύρος 11,9-34,9 L/h) και οι μέσες τιμές ημιζωής μικρότερες (5-11 ώρες) με μικρή διαφορά μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, ηπατική ή καρδιακή μεταμόσχευση. Σε μεμονωμένους ασθενείς, αυτές οι παράμετροι αποβολής ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της συγχρόνησης με άλλα ανοσοκατασταλτικά, το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, τη συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα και τη νεφρική λειτουργία. Αυτοί οι παράγοντες εξηγούν γιατί παρατηρείται μειωμένη έκθεση όταν το μυκοφαινόλη μοφετίλ συγχρηγείται με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5) και γιατί οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τείνουν να αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου σε σύγκριση με αυτό που παρατηρείται αμέσως μετά τη μεταμόσχευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτη εφάπαξ δόσης (6 άτομα ανά ομάδα), η μέση τιμή της AUC του MPA στο πλάσμα που παρατηρήθηκε σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 mL/min/1,73 m²) ήταν 28-75 % υψηλότερη σε σχέση με τις μέσες τιμές που παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά υγιή άτομα ή σε άτομα με μικρότερου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση τιμή της AUC του MPAG κατά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν 3-6 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απ' ό,τι σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε φυσιολογικά υγιή άτομα, σύμφωνα με τη γνωστή νεφρική απέκκριση του MPAG. Πολλαπλές δόσεις της μυκοφαινόλης μοφετίλ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος

Σε ασθενείς με επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση, η μέση τιμή της $AUC_{0-12 \text{ ώρες}}$ του MPA ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση χωρίς επιβραδυσμένη λειτουργία μοσχεύματος. Η μέση τιμή της $AUC_{0-12 \text{ ώρες}}$ του MPAG στο πλάσμα ήταν 2-3 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς χωρίς επιβραδυσμένη λειτουργία μοσχεύματος. Σε ασθενείς με επιβραδυσμένη λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος υπάρχει περίπτωση να παρουσιαστεί παροδική αύξηση του ελεύθερου κλάσματος και της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα. Τροποποίηση της δόσης του Myclocapsen δε φαίνεται να είναι απαραίτητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε εθελοντές με αλκοολική κίρρωση, οι ηπατικές διαδικασίες γλυκουρονικής σύζευξης του MPA παρέμειναν σχετικά ανεπηρέαστες από την παρεγχυματική ηπατική νόσο. Οι επιδράσεις της ηπατικής νόσου στις διαδικασίες αυτές πιθανώς εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη νόσο. Η ηπατική νόσος που προξενεί κυρίως χολική βλάβη, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, μπορεί να επιδείξει διαφορετική επίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε 49 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως 18 ετών) που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m^2 μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Με τη δόση αυτή παρατηρήθηκαν τιμές AUC του MPA παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λάμβαναν 1 g μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα κατά την πρώιμη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Οι τιμές AUC του MPA κατά την πρώιμη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση ήταν παρόμοιες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της μυκοφαινόλης μοφετίλ και των μεταβολιτών της δε βρέθηκε να μεταβάλλεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) όταν συγκρίθηκε με νεότερων μεταμοσχευμένων ασθενών.

Ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντισυλληπτικά

Μια μελέτη επί της συγχορήγησης μυκοφαινόλης μοφετίλ (1 g δύο φορές την ημέρα) και συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη ($0,02 \text{ mg}$ έως $0,04 \text{ mg}$) και λεβονοργεστρέλη ($0,05 \text{ mg}$ έως $0,20 \text{ mg}$), δεσογεστρέλη ($0,15 \text{ mg}$) ή γεστοδένη ($0,05 \text{ mg}$ έως $0,10 \text{ mg}$), η οποία διεξήχθη σε 18 μη υποβληθείσες σε μεταμόσχευση γυναίκες (που δεν λάμβαναν άλλα ανοσοκατασταλτικά) για 3 συνεχόμενους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, δεν έδειξε κλινικώς σημαντική επίδραση της μυκοφαινόλης μοφετίλ στην κατασταλτική επί της ωορρηξίας δράση των από στόματος αντισυλληπτικών. Τα επίπεδα των LH, FSH και της προγεστερόνης στον ορό δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση μυκοφαινόλης μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειραματικά μοντέλα, η μυκοφαινόλη μοφετίλ δεν προκάλεσε την εμφάνιση όγκων. Η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε στις μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα, οδήγησε σε περίπου 2-3 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή $C_{\max}$) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα , και 1,3-2 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή $C_{\max}$) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα .

Δύο δοκιμασίες γενοτοξικότητας (*in vitro* μέτρηση λεμφώματος μυός και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό οστών μυός) έδειξαν δυναμικό της μυκοφαινόλης μοφετίλ για πρόκληση χρωμοσωματικών εκτροπών. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να συσχετιστούν με το φαρμακοδυναμικό τρόπο δράσης, την αναστολή δηλαδή της νουκλεοτιδικής σύνθεσης σε ευαίσθητα κύτταρα. Άλλες *in vitro* δοκιμασίες για την ανίχνευση της μετάλλαξης των γονιδίων δεν κατέδειξαν γενοτοξική δραστηριότητα.

Σε μελέτες τερατογένεσης σε επίμυς και κουνέλια, παρατηρήθηκαν παλίνδρομες κήσεις και

δυσπλασίες, σε επίμυς στα 6 mg/kg/ημέρα (συμπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και του υδροκεφάλου) και σε κουνέλια στα 90 mg/kg/ημέρα (συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και νεφρικών ανωμαλιών, όπως έκτοπος καρδία και έκτοποι νεφροί, και διαφραγματοκήλη και ομφαλοκήλη), απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτά τα επίπεδα είναι περίπου ισοδύναμη με ή λιγότερη από 0,5 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα, για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς (βλ. παράγραφο 4.6).

Το αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν στις τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν με μυκοφαινολάτη μοφετίλ σε επίμυ, μυ, σκύλο και πίθηκο. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τα οποία είναι ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 2 g/ημέρα για αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές επιδράσεις στο σκύλο σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Γαστρεντερικές και νεφρικές επιδράσεις που συμφωνούν με την αφυδάτωση, παρατηρήθηκαν επίσης στον πίθηκο στην υψηλότερη δόση (επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή υψηλότερα από την κλινική έκθεση). Η εικόνα της μη κλινικής τοξικότητας της μυκοφαινολάτης μοφετίλ φαίνεται να είναι σύμφωνη με τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, οι οποίες τώρα παρέχουν στοιχεία για την ασφάλεια τα οποία είναι περισσότερο σχετικά με τον πληθυσμό των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K-30)

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη)

Διοξειδίο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000

Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC-αλουμίνιο που περιέχουν 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε κουτί περιέχει είτε 50 είτε 150 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία
Τηλ.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/647/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 7 Οκτώβριος 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μάιος 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 250 mg σκληρές κάψουλες.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρή ή κάψουλα περιέχει 250 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κάψουλα, σκληρή.

Ορθογώνιες παραλληλόγραμμες κάψουλες λευκού χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Myclausen ενδείκνυται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή για την προφύλαξη της οξείας απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς που έχουν δεχθεί αλλογενή νεφρικά, καρδιακά ή ηπατικά μοσχεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται από κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό, ειδικό στις μεταμοσχεύσεις.

Δοσολογία

Χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού

Ενήλικες

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει εντός 72 ωρών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού είναι 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (2 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 2 έως 18 ετών

Η συνιστώμενη δόση μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι 600 mg/m² χορηγούμενη από στόματος δύο φορές την ημέρα (έως το πολύ 2 g την ημέρα). Οι κάψουλες θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος τουλάχιστον 1,25 m². Σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μεταξύ 1,25 m² και 1,5 m² μπορούν να συνταγογραφηθούν κάψουλες μυκοφαινολάτης μοφετίλ με δόση των 750 mg δύο φορές την ημέρα (1,5 g την ημέρα). Σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μεγαλύτερη των 1,5 m² μπορούν να συνταγογραφηθούν κάψουλες μυκοφαινολάτης μοφετίλ με δόση 1 g δύο φορές την ημέρα (2 g την ημέρα). Επειδή κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες λαμβάνουν χώρα με αυξημένη συχνότητα στην ηλικιακή αυτή ομάδα (βλ. παράγραφο 4.8) συγκριτικά με τους ενήλικες, μπορεί να απαιτηθεί παροδική μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι σχετικοί κλινικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της βαρύτητας της αντίδρασης.

Παιδιατρικός πληθυσμός < 2 ετών

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα. Αυτά είναι ανεπαρκή για την υπόδειξη συνιστώμενης δοσολογίας, ως εκ τούτου δε συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Χρήση σε μεταμόσχευση καρδιάς

Ενήλικες

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει εντός 5 ημερών από τη μεταμόσχευση. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Χρήση σε μεταμόσχευση ήπατος

Ενήλικες

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως (IV) για τις πρώτες 4 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Αμέσως μετά, χορηγείται Myclausen από στόματος, μόλις αυτό μπορεί να γίνει ανεκτό. Η από στόματος συνιστώμενη δόση για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος είναι 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα (3 g ημερήσια δόση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος.

Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση του 1 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και του 1,5 g χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος είναι κατάλληλη για τους ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 mL/min/1,73 m²) που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να αποφεύγονται δόσεις μεγαλύτερες από 1 g χορηγούμενες δύο φορές την ημέρα, εκτός της περιόδου που ακολουθεί αμέσως μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά. Δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δοσολογίας σε ασθενείς που εμφανίζουν μετεγχειρητικά, επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική παρεγχυματική νόσο που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Αγωγή κατά τη διάρκεια επεισοδίων απόρριψης

Το μυκοφαινολικό οξύ (MPA) είναι ο ενεργός μεταβολίτης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ. Η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος δεν οδηγεί σε μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPA, ενώ δεν απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή του Myclausen. Δεν υπάρχει καμία βάση για προσαρμογή της δόσης του Myclausen μετά από απόρριψη του καρδιακού μοσχεύματος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα κατά την απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία της πρώτης ή ανθεκτικής απόρριψης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος
Λόγω του ότι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει επιδείξει τερατογόνες επιδράσεις σε επίμυς και κουνέλια, τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να συνθλίβονται, ώστε να αποφεύγεται η εισπνοή ή η άμεση επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, της κόνεως που περιέχεται στα καψάκια. Εάν συμβεί τέτοια επαφή, πλύνετε σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Ξεπλύνετε τα μάτια με καθαρό νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Myclausen (βλ. παράγραφο 4.8).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.6).
- Η θεραπεία με Myclausen δεν θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, χωρίς να προσκομίζουν αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.6).
- Το Myclausen δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεοπλάσματα

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του Myclausen, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την ένταση και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής, παρά με τη χρήση κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα. Σαν γενική συμβουλή και με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, η έκθεση στο ηλιακό και στο υπεριώδες φως θα πρέπει να περιορίζεται φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Myclausen, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και λοιμώξεις από πρωτόζωα), θανατηφόρες λοιμώξεις, και σηψαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτού του είδους τις λοιμώξεις περιλαμβάνονται η επανενεργοποίηση λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης, όπως η επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C και λοιμώξεις που προκαλούνται από polyoma ιούς(σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια, σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)). Περιστατικά ηπατίτιδας λόγω επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C έχουν αναφερθεί σε ασθενείς-φορείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνά συνδεδεμένες με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή με νευρολογικά συμπτώματα. Το μυκοφαινολικό οξύ έχει κυτταροστατική επίδραση στα B- και T-λεμφοκύτταρα, επομένως μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη σοβαρότητα της COVID-19 και θα πρέπει να εξετάζεται η κατάλληλη κλινική ενέργεια.

Υπήρξαν αναφορές υπογαμμασφαιριναιμίας συσχετιζόμενης με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η μετάβαση από το Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε ένα εναλλακτικό ανοσοκατασταλτικό είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα IgG στον ορό να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές. Οι ασθενείς υπό Μυκοφαινόλη μοφετίλ που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις θα πρέπει να μετρούν τις ανοσοσφαιρίνες στον ορό τους. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης, κλινικά σχετιζόμενης υπογαμμασφαιριναιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται καταλλήλη κλινική ενέργεια, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχυρές κυτταροστατικές επιδράσεις που μπορεί να έχει το μυκοφαινόλικό οξύ στα T- και B-λεμφοκύτταρα.

Υπήρξαν δημοσιευμένες αναφορές βρογχεκτασίας σε ενήλικες και παιδιά που έλαβαν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η μετάβαση από το Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε ένα εναλλακτικό ανοσοκατασταλτικό είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Ο κίνδυνος βρογχεκτασίας μπορεί να συνδέεται με υπογαμμασφαιριναιμία ή με απευθείας επίδραση στον πνεύμονα. Υπήρξαν επίσης και μεμονωμένες αναφορές διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η διερεύνηση των ασθενών που εκδηλώνουν επίμονα πνευμονικά συμπτώματα, όπως βήχα και δύσπνοια.

Αίμα και ανοσοποιητικό σύστημα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να παρακολουθούνται για ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με το ίδιο το Myclausen, με ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή, με λοιμώξεις από ιούς ή με κάποιο συνδυασμό αυτών των αιτιών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, δύο φορές το μήνα κατά το δεύτερο και τρίτο μήνα της θεραπείας και στη συνέχεια μία φορά το μήνα κατά τον πρώτο χρόνο. Αν αναπτυχθεί ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), πιθανόν να είναι κατάλληλη η διακοπή ή ο τερματισμός της χορήγησης Myclausen.

Περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (pure red cell aplasia, PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Ο μηχανισμός με τον οποίο η μυκοφαινόλη μοφετίλ προκαλεί PRCA είναι άγνωστος. Η PRCA μπορεί να είναι κατάλληλη με μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας με Myclausen. Αλλαγές στη θεραπεία με Myclausen πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο υπό την κατάλληλη επίβλεψη στους αποδέκτες μοσχεύματος ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Myclausen θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης, μη αναμενόμενο μώλωπα, αιμορραγία ή οποιαδήποτε άλλη εκδήλωση ανεπάρκειας του μυελού των οστών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και ότι η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης μπορεί να είναι χρήσιμος. Οι γιατροί που συνταγογραφούν το προϊόν θα πρέπει να ανατρέχουν στις εθνικές οδηγίες για τους εμβολιασμούς κατά της γρίπης.

Γαστρεντερικό

Επειδή η μυκοφαινόλη μοφετίλ έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων σπανίων περιπτώσεων εξέλκωσης της γαστρεντερικής οδού, αιμορραγίας και διάρρησης, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του πεπτικού συστήματος.

Η μυκοφαινόλη μοφετίλ είναι ένας αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής

ινοσίνης (IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της από ασθενείς που έχουν τη σπάνια κληρονομική έλλειψη του ενζύμου φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HGPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase) όπως στο σύνδρομο Lesch - Nyhan και Kelley - Seegmiller.

Αλληλεπιδράσεις

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αλλαγή της θεραπείας συνδυασμού από τα σχήματα που περιέχουν ανοσοκατασταλτικά, τα οποία παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του MPA, π.χ. από κυκλοσπορίνη σε άλλα που δεν ασκούν τη συγκεκριμένη επίδραση, π.χ. τακρόλιμους, σιρόλιμους, μπελατασέπτη, ή αντίστροφα, καθώς αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στην έκθεση του MPA. Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του MPA (π.χ. χολεστυραμίνη, αντιβιοτικά) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή εξαιτίας της πιθανότητάς τους να μειώσουν τα επίπεδα στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του Myclausen (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Η παρακολούθηση θεραπευτικών φαρμακευτικών επιπέδων του MPA μπορεί να ενδείκνυται όταν αλλάζει η συνδυαστική θεραπεία (π.χ. από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους ή αντίστροφα) ή για να διασφαλιστεί επαρκής ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με υψηλό ανοσολογικό κίνδυνο (π.χ. κίνδυνος απόρριψης, θεραπεία με αντιβιοτικά, προσθήκη ή αφαίρεση ενός αλληλεπιδρόντος φαρμάκου).

Συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται το Myclausen ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη, διότι μια τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί.

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αναλογία οφέλους/κινδύνου της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με το σιρόλιμους (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ορισμένες λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής νόσου των ιστών από κυτταρομεγαλοϊό) και πιθανόν γαστρεντερική αιμορραγία και πνευμονικό οίδημα, σε σύγκριση με νεότερα άτομα (βλ. παράγραφο 4.8).

Τερατογόνες επιδράσεις

Η μυκοφαινολάτη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο. Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές (ποσοστό 45 - 49%) και συγγενείς δυσπλασίες (εκτιμώμενο ποσοστό 23 - 27%) μετά από την έκθεση στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια της κύησης. Ως εκ τούτου, το Myclausen αντενδείκνυται στην κύηση εκτός εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος. Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και να ακολουθούν τις συστάσεις που παρέχονται στην παράγραφο 4.6 (π.χ. μέθοδοι αντισύλληψης, δοκιμασία κύησης) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Myclausen. Οι γιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη κατανοούν τον κίνδυνο βλάβης για το βρέφος, την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη και την ανάγκη να συμβουλευτούν άμεσα έναν γιατρό εάν υπάρχει πιθανότητα κύησης.

Αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6)

Λόγω ισχυρών κλινικών ενδείξεων που δείχνουν υψηλό κίνδυνο αποβολής και συγγενών δυσπλασιών όταν χρησιμοποιείται η μυκοφαινολάτη μοφετίλ στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια να αποφευχθεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αξιόπιστη μορφή αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myclausen, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εκτός εάν η αποχή είναι η μέθοδος αντισύλληψης που έχει επιλεγεί. Δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης ταυτόχρονα προτιμώνται για να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες αποτυχίας της αντισύλληψης και μη προγραμματισμένης κύησης.

Για οδηγίες αντισύλληψης για τους άνδρες βλ. παράγραφο 4.6.

Εκπαιδευτικά υλικά

Ο κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας του προϊόντος θα παρέχει εκπαιδευτικά υλικά στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, ώστε να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη μυκοφαινολάτη και να παρέχει πρόσθετες σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας. Τα εκπαιδευτικά υλικά θα τονίζουν τις προειδοποιήσεις σχετικά με την τερατογόνο δράση της μυκοφαινολάτης, θα παρέχουν συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν από την έναρξη της θεραπείας και καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης. Πλήρης πληροφόρηση σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης και τα μέτρα αποφυγής της κύησης θα πρέπει να παρέχεται από τον γιατρό σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και ανάλογα με την περίπτωση, σε άνδρες ασθενείς.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 90 ημέρες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ακυκλοβίρη

Υψηλότερες συγκεντρώσεις ακυκλοβίρης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η μυκοφαινολάτη μοφετίλ μαζί με ακυκλοβίρη, σε σύγκριση με τη χορήγηση της ακυκλοβίρης μόνο. Οι μεταβολές της φαρμακοκινητικής του MPAG (το φαινολικό γλυκουρονίδιο του MPA) (αύξηση MPAG κατά 8 %) ήταν ελάχιστες και δε θεωρούνται κλινικώς σημαντικές. Επειδή οι συγκεντρώσεις του MPAG στο πλάσμα αυξάνονται με την ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και οι συγκεντρώσεις της ακυκλοβίρης, υπάρχει το ενδεχόμενο η μυκοφαινολάτη μοφετίλ και η ακυκλοβίρη, ή τα προφάρμακά της, π.χ. η βαλακυκλοβίρη, να ανταγωνίζονται για σωληναριακή απέκκριση και μπορεί να σημειωθούν περαιτέρω αυξήσεις στις συγκεντρώσεις και των δύο ουσιών.

Αντιόξινα και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)

Μειωμένη έκθεση σε MPA έχει παρατηρηθεί όταν αντιόξινα, όπως υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου, και PPIs, που περιλαμβάνουν λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη, χορηγήθηκαν με μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

Όταν συνέκριναν τα ποσοστά της απόρριψης μοσχεύματος ή τα ποσοστά της απώλειας μοσχεύματος, μεταξύ των ασθενών με μυκοφαινολάτης μοφετίλ που λάμβαναν PPIs έναντι ασθενών με μυκοφαινολάτης μοφετίλ που δεν λάμβαναν PPIs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν επέκταση αυτού του ευρήματος σε όλα τα αντιόξινα, διότι η μείωση της έκθεσης όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου είναι σημαντικά μικρότερη από ό, τι όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με PPIs.

Φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντερηπατική επανακυκλοφορία (π.χ. χολεστυραμίνη, κυκλοσπορίνη Α, αντιβιοτικά)

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντερηπατική επανακυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Myclausen.

Χολεστυραμίνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1,5 g μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε φυσιολογικά υγιή άτομα, τα οποία προηγουμένως είχαν ακολουθήσει αγωγή με 4 g χολεστυραμίνης τρεις φορές την ημέρα για 4 ημέρες, υπήρξε μία κατά 40 % μείωση της AUC του MPA (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας της πιθανότητας μείωσης της αποτελεσματικότητας του Myclausen.

Κυκλοσπορίνη Α

Η φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης A (CsA) δεν επηρεάζεται από τη μυκοφαινόλη μοφετίλ. Σε αντίθεση, εάν σταματήσει η συγχορήγηση της CsA, πρέπει να αναμένεται αύξηση της AUC του MPA κατά περίπου 30 %. Η CsA παρεμβαίνει στην εντεροηπατική ανακύκλωση του MPA, οδηγώντας σε μειωμένες εκθέσεις MPA κατά 30-50% στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και έχουν λάβει θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ και CsA συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν σιρόλιμους ή μπελατασέπτη και παρόμοιες δόσεις μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Αντίθετα, θα πρέπει να αναμένονται αλλαγές στην έκθεση του MPA κατά την αλλαγή των ασθενών από CsA σε ένα από τα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία δεν παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του MPA.

Τα αντιβιοτικά που περιορίζουν τα βακτήρια που παράγουν β-γλυκουρονιδάση στο έντερο (π.χ., αμινογλυκοσίδη, κεφαλοσπορίνη, φθοριοκινολόνη και αντιβιοτικά της ομάδας της πενικιλίνης) μπορεί να παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική ανακύκλωση MPAG / MPA οδηγώντας έτσι σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε MPA. Πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα αντιβιοτικά είναι διαθέσιμες:

Σιπροφλοξασίνη ή αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ

Μειώσεις στις (ελάχιστες) συγκεντρώσεις MPA περίπου κατά 50 % πριν από τη δόση έχουν αναφερθεί σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος στις μέρες που ακολουθούν αμέσως μετά την έναρξη από του στόματος χορηγούμενης σιπροφλοξασίνης ή αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ. Αυτή η επίδραση έτεινε να μειωθεί με συνεχή χρήση αντιβιοτικών και σταματάει μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών. Η αλλαγή του επιπέδου πριν από τη δόση μπορεί να μην αντιπροσωπεύει ακριβώς αλλαγές στην ολική έκθεση σε MPA. Επομένως, αλλαγή της δόσης του Myclausen δεν είναι κανονικά απαραίτητη ελλείψει κλινικών στοιχείων δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Ωστόσο, στενή κλινική παρακολούθηση θα πρέπει να εκτελείται κατά τη διάρκεια του συνδυασμού και αμέσως μετά την αντιβιοτική αγωγή.

Νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη

Σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση όταν η μυκοφαινόλη μοφετίλ χορηγήθηκε ταυτόχρονα με νορφλοξασίνη ή μετρονιδαζόλη ξεχωριστά. Εν τούτοις, ο συνδυασμός με νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη μείωσε την έκθεση του MPA κατά περίπου 30 % μετά από εφάπαξ δόση μυκοφαινόλης μοφετίλ.

Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του MPA.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη γλυκουρονιδίωση (π.χ. ισαβουκοναζόλη, τελμισαρτάνη)

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τη γλυκουρονιδίωση του MPA μπορεί να μεταβάλει την έκθεση σε MPA. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με το Myclausen.

Ισαβουκοναζόλη

Μία αύξηση της έκθεσης ($AUC_{0-\infty}$) του MPA κατά 35 % παρατηρήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση της ισαβουκοναζόλης.

Τελμισαρτάνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση τελμισαρτάνης και μυκοφαινόλη μοφετίλ οδήγησε σε περίπου 30% μείωση των συγκεντρώσεων του MPA. Η τελμισαρτάνη αλλάζει την απομάκρυνση του MPA ενισχύοντας την έκφραση του PPAR γάμμα (ενεργοποιημένος υποδοχέας-γάμμα υπεροξεισωματικού πολλαπλασιαστή), ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί σε ενισχυμένη έκφραση και δραστηριότητα της ισομορφής 1A9 της διφοσφορικής ουριδικής γλυκουρονικής μεταφοράς (UGT1A9). Κατά τη σύγκριση των ποσοστών απόρριψης μοσχεύματος, των ποσοστών απώλειας μοσχεύματος ή των προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ανάμεσα στους ασθενείς του μυκοφαινόλη μοφετίλ με και χωρίς ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή τελμισαρτάνης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικές συνέπειες στις φαρμακοκινητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Γκανσικλοβίρη

Με βάση τα αποτελέσματα μιας μελέτης χορήγησης εφάπαξ δόσης από στόματος μυκοφαινόλης

μοφετίλ και ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης στις συνιστώμενες δόσεις και των γνωστών επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.2) και της γκανσικλοβίρης, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων (που ανταγωνίζονται για τους μηχανισμούς της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης) θα έχει σαν αποτέλεσμα αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της ΜΡΑΓ και της γκανσικλοβίρης. Δεν αναμένεται σημαντική τροποποίηση στη φαρμακοκινητική του ΜΡΑ και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Myclausen. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα Myclausen και γκανσικλοβίρη ή προφάρμακά της, π.χ. βαλγκανσικλοβίρη, οι συστάσεις για τη δόση της γκανσικλοβίρης θα πρέπει να τηρούνται και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς που επίσης δεν λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η συγχορήγηση του μυκοφαινολάτης μοφετίλ και της ριφαμπικίνης είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση στην έκθεση του ΜΡΑ (AUC_{0-12h}) από 18 % σε 70 %. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα έκθεσης του ΜΡΑ και να προσαρμόζεται η δόση του Myclausen αντίστοιχα ώστε να διατηρείται η κλινική αποτελεσματικότητα όταν η ριφαμπικίνη χορηγείται ταυτόχρονα.

Σεβελαμέρη

Μείωση στη C_{max} και AUC_{0-12h} του ΜΡΑ κατά 30 % και 25 % αντίστοιχα, παρατηρήθηκε όταν η μυκοφαινολάτη μοφετίλ συγχορηγήθηκε με σεβελαμέρη χωρίς καθόλου κλινικές επιπτώσεις (π.χ. απόρριψη μοσχεύματος). Συνιστάται, εντούτοις, να χορηγείται το Myclausen τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά τη λήψη της σεβελαμέρης ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση από την απορρόφηση του ΜΡΑ. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ και άλλα δεσμευτικά του φωσφόρου εκτός της σεβελαμέρης.

Τακρόλιμους

Σε αποδέκτες ηπατικού μοσχεύματος που ξεκίνησαν με μυκοφαινολάτη μοφετίλ και τακρόλιμους, η AUC και η C_{max} του ΜΡΑ, του ενεργού μεταβολίτη της μυκοφαινολάτης μοφετίλ, δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη συγχορήγηση με τακρόλιμους. Σε αντίθεση, υπήρξε περίπου 20 % αύξηση της AUC του τακρόλιμους όταν χορηγήθηκαν επανειλημμένες δόσεις μυκοφαινολάτης μοφετίλ (1,5 g δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς-αποδέκτες ηπατικού μοσχεύματος που λάμβαναν τακρόλιμους. Εν τούτοις, σε αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος η συγκέντρωση του τακρόλιμους δε φάνηκε να μεταβάλλεται από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Εμβόλια από ζώντες οργανισμούς

Τα εμβόλια από ζώντες οργανισμούς δε θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση. Η απάντηση του αντισώματος σε άλλα εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί μόνο σε ενήλικες.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης και μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε πθήκους αυξάνει στο τριπλάσιο την AUC του ΜΡΑΓ στο πλάσμα. Επομένως, άλλες ουσίες που είναι γνωστό ότι υφίστανται νεφρική σωληναριακή απέκκριση μπορεί να ανταγωνίζονται με το ΜΡΑΓ, και ως εκ τούτου να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ΜΡΑΓ ή της άλλης ουσίας που υφίσταται σωληναριακή απέκκριση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η κύηση κατά τη λήψη της μυκοφαινολάτης πρέπει να αποφεύγεται. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία αξιόπιστη μορφή αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3), πριν από την έναρξη της θεραπείας με Mycclaussen, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, εκτός εάν η αποχή είναι η μέθοδος αντισύλληψης που έχει επιλεγεί. Δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης ταυτόχρονα προτιμώνται.

Κύηση

Το Mycclaussen αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά χωρίς να προσκομίζεται αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση.

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο αποβολής και συγγενών δυσπλασιών στην αρχή της θεραπείας και πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την αποφυγή και τον προγραμματισμό της κύησης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Mycclaussen, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να έχουν δυο αρνητικές δοκιμασίες κύησης ορού ή ούρων με ευαισθησία τουλάχιστον 25 mIU/ml, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια έκθεση ενός εμβρύου στη μυκοφαινολάτη. Συνιστάται να διενεργείται η δεύτερη δοκιμασία 8 - 10 ημέρες μετά την πρώτη δοκιμασία. Για μεταμοσχεύσεις από αποθανόντες δότες, αν δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή δύο δοκιμασιών με 8 - 10 ημέρες μεταξύ τους, πριν από την έναρξη της θεραπείας, (λόγω του χρόνου της διαθεσιμότητας του οργάνου μεταμόσχευσης), πρέπει να διενεργηθεί αμέσως δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και επιπλέον δοκιμή 8 - 10 ημέρες αργότερα. Οι δοκιμασίες κύησης θα πρέπει να επαναλαμβάνονται όπως απαιτείται κλινικά (π.χ. μετά από αναφορά οποιασδήποτε διακοπής στην αντισύλληψη). Τα αποτελέσματα όλων των δοκιμασιών κύησης θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή. Θα πρέπει να δίνεται στις ασθενείς η οδηγία να συμβουλευονται αμέσως το γιατρό τους, εάν προκύψει κύηση.

Η μυκοφαινολάτη είναι μία ισχυρή τερατογόνος ουσία για τον άνθρωπο, με αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών και συγγενών δυσπλασιών στην περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης:

- Έχουν αναφερθεί αυτόματες αποβολές σε ποσοστό 45 έως 49% των εγκύων γυναικών που εκτέθηκαν σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ, συγκριτικά με το αναφερόμενο ποσοστό μεταξύ 12 και 33% σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά εκτός από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ.
- Με βάση βιβλιογραφικές αναφορές, δυσπλασίες συνέβησαν σε ποσοστό 23 έως 27% των γεννήσεων ζώντων νεογνών σε γυναίκες που εκτέθηκαν στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια της κύησης (συγκριτικά με 2% έως 3% των γεννήσεων ζώντων νεογνών στο συνολικό πληθυσμό και με περίπου 4 έως 5% των γεννήσεων ζώντων νεογνών σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων που έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά, εκτός από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ).

Συγγενείς δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων αναφορών πολλαπλών δυσπλασιών, έχουν παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου σε παιδιά ασθενών που είχαν εκτεθεί σε Mycclaussen σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ακόλουθες δυσπλασίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα:

- Ανωμαλίες του ωτός (π.χ. μη φυσιολογικός σχηματισμός ή απουσία έξω ωτός), ατρησία του έξω ακουστικού πόρου (μέσου ωτός),
- Δυσπλασίες του προσώπου όπως χειλοεσχιστία (λαγώχειλο), υπερωιοεσχιστία (λυκόστομα), μικρογναθία και μη φυσιολογική υπέρμετρη απόσταση μεταξύ των οφθαλμικών κόγχων,
- Ανωμαλίες του οφθαλμού (π.χ. κολόβωμα),
- Συγγενής καρδιοπάθεια όπως ελλείμματα του μεσοκοιλιακού και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,
- Δυσπλασίες των δακτύλων (π.χ. πολυδακτυλία, συνδακτυλία),

- Τραχειο-οισοφαγικές δυσπλασίες (π.χ. οισοφαγική ατρησία),
- Δυσπλασίες του νευρικού συστήματος όπως δισχιδής ράχη,
- Ανωμαλίες των νεφρών

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για τις ακόλουθες δυσπλασίες:

- Μικροφθαλμία,
- συγγενής κύστη χοριοειδούς πλέγματος,
- αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος,
- αγενεσία του οσφρητικού νεύρου.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το μυκοφαινολικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων από το μυκοφαινολικό οξύ στα θηλάζοντα βρέφη, το Myclausen αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

Άνδρες

Οι περιορισμένες διαθέσιμες κλινικές ενδείξεις δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής μετά από έκθεση του πατέρα στη μυκοφαινολική μοφετίλ.

Το MPA είναι ένα ισχυρό τερατογόνο. Δεν είναι γνωστό εάν το MPA υπάρχει στο σπέρμα. Υπολογισμοί που βασίζονται σε δεδομένα με βάση τα ζώα δείχνουν ότι η μέγιστη ποσότητα MPA που θα μπορούσε ενδεχομένως να μεταφερθεί σε γυναίκα είναι τόσο χαμηλή που θα ήταν απίθανο να έχει επίδραση. Η μυκοφαινολάτη έχει δείξει ότι είναι γενοτοξική στις μελέτες σε ζώα σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις θεραπευτικές εκθέσεις του ανθρώπου μόνο με μικρά περιθώρια, έτσι ώστε να μην αποκλείεται πλήρως ο κίνδυνος γενοτοξικών επιδράσεων στα σπερματοζωάρια.

Επομένως, συνιστώνται τα ακόλουθα προληπτικά μέτρα: σεξουαλικά ενεργοί άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους συνιστάται να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας του άνδρα ασθενούς και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη διακοπή της μυκοφαινολάτης μοφετίλ. Οι άνδρες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται και να συζητούν με καταρτισμένο επαγγελματία υγείας τους πιθανούς κινδύνους απόκτησης ενός παιδιού.

Γονιμότητα

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών επιμύων σε από του στόματος δόσεις έως 20 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση αντιπροσωπεύει 2 - 3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και 1,3 - 2 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μια μελέτη γονιμότητας και αναπαραγωγής που πραγματοποιήθηκε σε θηλυκούς επίμυς, από του στόματος δόσεις των 4,5 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένης της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και της υδροκεφαλίας) στους απογόνους πρώτης γενιάς απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση ήταν περίπου 0,5 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς. Καμία επίδραση στη γονιμότητα ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους δεν ήταν εμφανής στις μητέρες ή στην επόμενη γενιά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, σύγχυση, ζάλη, τρόμο ή υπόταση και συνεπώς οι ασθενείς συνιστάται να δίνουν προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Διάρροια (έως 52,6%), λευκοπενία (έως 45,8%), βακτηριακές λοιμώξεις (έως 39,9%) και έμετος (έως 39,1%) ήταν ανάμεσα στις πιο συχνές και/ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που συσχετίστηκαν με τη χορήγηση μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν ενδείξεις για υψηλότερη συχνότητα ορισμένων τύπων λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 1, σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA (SOC) μαζί με τις συχνότητές τους. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Λόγω των μεγάλων διαφορών που παρατηρήθηκαν στη συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε διάφορες μεταμοσχευτικές ενδείξεις, η συχνότητα παρουσιάζεται ξεχωριστά για ασθενείς με νεφρική, ηπατική και καρδιακή μεταμόσχευση.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Βακτηριακές λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μυκητιασικές λοιμώξεις	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις από πρωτόζωα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ιογενείς λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			
Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νεόπλασμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Καρκίνος δέρματος	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εκχύμωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοκύτωση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψευδολέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Οξέωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπερχοληστερολαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερλιπιδαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπασβεστιαίμια	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Υπομαγνησισαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υποφωσφοραιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Ουρική Αρθρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Συγχυτική κατάσταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κατάθλιψη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διέγερση	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Άγχος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σκέψη μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ζάλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτονία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Παραισθησία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπνηλία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Τρόμος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σπασμός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές			
Ταχυκαρδία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αγγειακές διαταραχές			
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπόταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκήλη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αγγειοδιαστολή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Βρογχεκτασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονική ίνωση	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κολίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οισοφαγίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερυγή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ελκος του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές

Ανεπιθύμητη ενέργεια (MedDRA) Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος	Μεταμόσχευση καρδιάς
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
Υπερπλασία των ούλων	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ειλεός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξέλκωση του στόματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Στοματίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας	Μη γνωστής συχνότητας
Υπογαμμασφαιριναιμία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατίτιδα	Συχνές	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ίκτερος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Ακμή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτροφία δέρματος	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Μυική αδυναμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αιματουρία	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Εξασθένιση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ρίγη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κήλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αίσθημα κακουχίας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Άλγος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οξύ φλεγμονώδες σύνδρομο που σχετίζεται με αναστολές <i>de novo</i> σύνθεσης πουρίνης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινόλης μοφετίλ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν λεμφώματα και άλλες κακοήθειες, ιδιαίτερα του

δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4). Δεδομένα ασφάλειας τριών ετών σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και καρδιάς δεν αποκάλυψαν μη αναμενόμενες μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας, συγκριτικά με τα δεδομένα ενός έτους. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ήταν υπό παρακολούθηση για διάστημα ενός τουλάχιστον έτους, μικρότερο όμως των τριών ετών.

Λοιμώξεις

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων (ορισμένες από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρο έκβαση), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από ευκαιριακούς παράγοντες και επανενεργοποίηση λανθανόντων ιών. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με το συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο σοβαρές λοιμώξεις ήταν η σήψη, η περιτονίτιδα, η μηνιγγίτιδα, η ενδοκαρδίτιδα, η φυματίωση και η άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, καρδιάς και ήπατος και ήταν υπό παρακολούθηση για 1 τουλάχιστον έτος, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ (2 g ή 3 g ημερησίως) με άλλα ανοσοκατασταλτικά ήταν βλεννογονοδερματική καντιντίαση, ιαμμία/σύνδρομο CMV (κυτταρομεγαλοϊού) και απλός έρπης. Η αναλογία των ασθενών με ιαμμία/σύνδρομο CMV ήταν 13,5 %. Περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό BK νεφροπάθειας, όπως επίσης και περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό JC προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινόλης μοφετίλ.

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος

Οι κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης της λευκοπενίας, της αναιμίας, της θρομβοπενίας και της πανκυτταροπενίας, είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ και μπορεί να οδηγήσουν ή να συμβάλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων και αιμορραγιών (βλ. Παράγραφο 4.4). Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί. Επομένως, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας και ανεπάρκειας του μυελού των οστών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεμονωμένες περιπτώσεις ανώμαλης μορφολογίας των ουδετερόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της επίκτητης ανωμαλίας Pelger-Huet, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με μυκοφαινόλη μοφετίλ. Αυτές οι αλλαγές δεν σχετίζονται με διαταραγμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να υποδείξουν μια «αριστερή στροφή» στην ωρίμανση των ουδετερόφιλων στις αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες μπορεί εσφαλμένα να ερμηνευτούν ως σημάδι λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπως εκείνοι που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Οι πιο σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές ήταν η εξέλκωση και η αιμορραγία που είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ. Στοματικά, οισοφαγικά, γαστρικά, δωδεκαδακτυλικά και εντερικά έλκη που συχνά περιπλέκονται από αιμορραγία, καθώς και αιματέμεση, μέλαινα και αιμορραγικές μορφές γαστρίτιδας και κολίτιδας, αναφέρθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των βασικών κλινικών δοκιμών. Οι πιο κοινές γαστρεντερικές διαταραχές, ωστόσο, ήταν η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος. Η ενδοσκοπική διερεύνηση ασθενών με διάρροια σχετιζόμενη με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ έχει αποκαλύψει μεμονωμένες περιπτώσεις ατροφίας εντερικών λαχνών (βλ. Παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αγγειονευρωτικού οιδήματος και αναφυλακτικής αντίδρασης.

Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτόματης αποβολής σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε μυκοφαινόλη μοφετίλ, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο, βλ. παράγραφο 4.6.

Συγγενείς διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί συγγενείς δυσπλασίες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε παιδιά γονέων που εκτέθηκαν σε μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, βλ. παράγραφο 4.6.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς που λάμβαναν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρο έκβαση. Υπήρξαν επίσης αναφορές βρογχεκτασίας σε παιδιά και ενήλικες.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχει αναφερθεί υπογαμμασφαιριναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν Μυκοφαινόλη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οίδημα, συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος, του οιδήματος του προσώπου και του οιδήματος του οσχέου, αναφέρθηκε πολύ συχνά κατά τη διάρκεια των βασικών δοκιμών. Ο μυοσκελετικός πόνος όπως η μυαλγία και ο πόνος στο λαιμό και την πλάτη ήταν επίσης πολύ συχνά αναφερόμενα.

Το οξύ φλεγμονώδες σύνδρομο που σχετίζεται με αναστολές *de novo* σύνθεσης πουρίνης έχει περιγραφεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία ως μια παράδοξη προφλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ και το μυκοφαινόλικό οξύ, και χαρακτηρίζεται από πυρετό, αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυϊκό πόνο και αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία έδειξαν ότι επέρχεται ταχεία βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικόί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια κλινική μελέτη επί 92 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας από 2 έως 18 ετών στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m² μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν γενικώς παρόμοια προς εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν 1 g μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, τα ακόλουθα σχετιζόμενα με τη θεραπεία, ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν συχνότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες: διάρροια, σηψαιμία, λευκοπενία, αναιμία και λοίμωξη.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί γενικώς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που οφείλονται στην ανοσοκαταστολή. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ ως μέρος μιας συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής των ιστών νόσου από κυτταρομεγαλοϊό) και πιθανόν γαστρεντερικής αιμορραγίας και πνευμονικού οιδήματος, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που περιγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφορές υπερδοσολογίας με μυκοφαινόλη μοφετίλ έχουν ληφθεί από κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Σε πολλές από αυτές τις περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις της υπερδοσολογίας στις οποίες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, τα συμβάματα εμπίπτουν στα πλαίσια της γνωστής εικόνας

ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Αναμένεται ότι η υπερδοσολογία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ θα μπορούσε πιθανώς να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και καταστολή του μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν αναπτυχθεί ουδετεροπενία, η δοσολογία του Myclogen θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η αιμοδιύλιση δε θα πρέπει να αναμένεται να απομακρύνει κλινικά σημαντικές ποσότητες του MPA ή του MPAG. Τα απολύματα του χολικού οξέος, όπως η χολεστυραμίνη, μπορούν να αποβάλλουν το MPA με το να μειώσουν την εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA06

Μηχανισμός δράσης

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ είναι ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του MPA. Το MPA είναι ένας εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της IMPDH και συνεπώς αναστέλλει την de novo οδό σύνθεσης του νουκλεοτιδίου της γουανωσίνης χωρίς ενσωμάτωση στο DNA. Επειδή τα T- και B- λεμφοκύτταρα εξαρτώνται άμεσα, όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό τους, από την de novo σύνθεση των πουρινών ενώ άλλοι τύποι κυττάρων μπορούν να χρησιμοποιούν οδούς διάσωσης, το MPA έχει ισχυρότερη κυτταροστατική δράση επί των λεμφοκυττάρων απ' ό,τι σε άλλα κύτταρα.

Εκτός από την αναστολή της IMPDH και την επακόλουθη εξάντληση των λεμφοκυττάρων, το MPA επηρεάζει επίσης τα κυτταρικά σημεία ελέγχου που είναι υπεύθυνα για το μεταβολικό προγραμματισμό των λεμφοκυττάρων. Έχει καταδειχθεί, χρησιμοποιώντας ανθρώπινα CD4⁺ T-κύτταρα, ότι το MPA μετατοπίζει τις μεταγραφικές δραστηριότητες στα λεμφοκύτταρα από μια αυξητική κατάσταση σε καταβολικές διεργασίες σχετικές με το μεταβολισμό και την επιβίωση οδηγώντας σε μια ανενεργή κατάσταση των T-κυττάρων, όπου τα κύτταρα καθίστανται μη ανταποκρινόμενα στο συγκεκριμένο αντιγόνο τους.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ υφίσταται ταχεία και εκτεταμένη απορρόφηση και πλήρη μεταβολισμό πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία σε ενεργό μεταβολίτη, το MPA. Όπως αποδεικνύεται από την καταστολή της οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η ανοσοκατασταλτική δράση της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σχετίζεται με τη συγκέντρωση του MPA. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης μυκοφαινολάτης μοφετίλ, σύμφωνα με την AUC του MPA, είναι 94 % σε σχέση με την ενδοφλέβια χορηγούμενη μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Η τροφή δεν είχε καμία επίδραση στο βαθμό απορρόφησης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ (AUC του MPA) που χορηγήθηκε σε δόσεις των 1,5 g δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση. Ωστόσο, το C_{max} του MPA μειώθηκε κατά 40 % παρουσία τροφής. Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είναι συστηματικώς μετρήσιμη στο πλάσμα, μετά την από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας, παρατηρούνται συνήθως δευτερογενείς αυξήσεις της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα σε περίπου 6-12 ώρες μετά τη δόση. Μία μείωση της AUC του MPA της τάξης του 40 % περίπου, σχετίζεται με τη συγχορήγηση χολεστυραμίνης (4 g τρεις φορές την ημέρα), γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσό εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας.

Σε κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις, το MPA δεσμεύεται σε ποσοστό 97 % με τη λευκωματίνη του

πλάσματος.

Κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (< 40 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση, είχαν μέσες τιμές των AUCs του MPA περίπου 30% χαμηλότερες και της C_{max} περίπου 40 % χαμηλότερες συγκριτικά με την όψιμη μετά τη μεταμόσχευση περίοδο (3 - 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση).

Βιομετασχηματισμός

Το MPA μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονική μετασφύραση (ισομορφή UGT1A9) προς σχηματισμό ανενεργού φαινολικού γλυκουρονιδίου του MPA (MPAG). *In vivo*, το MPAG μετατρέπεται πίσω σε ελεύθερο MPA μέσω της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας. Σχηματίζεται, επίσης, έλασσον ακυλο-γλυκουρονίδιο (AcMPAG). Το AcMPAG είναι φαρμακολογικά ενεργό και πιθανολογείται ότι ευθύνεται για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μυκοφαινόλης μοφετίλ (διάρροια, λευκοπενία).

Αποβολή

Μια αμελητέα ποσότητα ουσίας αποβάλλεται ως MPA (< 1 % της δόσης) στα ούρα. Η από στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης μυκοφαινόλης μοφετίλ έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ανάκτηση της χορηγηθείσας δόσης. Το 93 % της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 6 % στα κόπρανα. Το μεγαλύτερο μέρος (περίπου 87 %) της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως MPAG.

Σε κλινικώς απαντώμενες συγκεντρώσεις, τα MPA και MPAG δεν απομακρύνονται με αιμοδιύλιση. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις MPAG στο πλάσμα (> 100 μg/ml), απομακρύνονται μικρές ποσότητες MPAG.

Παρεμβαλλόμενες στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου, οι ουσίες που δεσμεύουν το χολικό οξύ, όπως είναι η χολεστυραμίνη, μειώνουν την AUC του MPA (βλ. Παράγραφο 4.9).

Η κατανομή του MPA εξαρτάται από διάφορους μεταφορείς. Τα πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικού ανιόντος (OATP) και η σχετιζόμενη με την αντίσταση σε πολλά φάρμακα πρωτεΐνη 2 (MRP2) εμπλέκονται στη διάθεση του MPA. Οι ισομορφές OATP και η πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) είναι μεταφορείς που σχετίζονται με τη χολική απέκκριση των γλυκουρονιδίων. Η πρωτεΐνη αντίστασης πολλαπλών φαρμάκων (MDR1) είναι, επίσης, σε θέση να μεταφέρει MPA, αλλά η συμβολή της φαίνεται να περιορίζεται στη διαδικασία απορρόφησης. Στο νεφρό, το MPA και οι μεταβολίτες του δυνητικά αλληλεπιδρούν με νεφρικούς μεταφορείς οργανικών ανιόντων.

Η εντεροηπατική επανακυκλοφορία παρεμποδίζει τον ακριβή προσδιορισμό των παραμέτρων διάθεσης του MPA. Μπορούν να υποδειχθούν μόνο φαινόμενες τιμές. Σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, παρατηρήθηκαν κατά προσέγγιση τιμές κάθαρσης 10,6 L/h και 8,27 L/h αντίστοιχα και τιμές ημιζωής 17 ώρες. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση, οι μέσες τιμές κάθαρσης ήταν υψηλότερες (εύρος 11,9-34,9 L/h) και οι μέσες τιμές ημιζωής μικρότερες (5-11 ώρες) με μικρή διαφορά μεταξύ ασθενών που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, ηπατική ή καρδιακή μεταμόσχευση. Σε μεμονωμένους ασθενείς, αυτές οι παράμετροι αποβολής ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της συγχρηγήγησης με άλλα ανοσοκατασταλτικά, το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, τη συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα και τη νεφρική λειτουργία. Αυτοί οι παράγοντες εξηγούν γιατί παρατηρείται μειωμένη έκθεση όταν το μυκοφαινόλη μοφετίλ συγχρηγείται με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.5) και γιατί οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τείνουν να αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου σε σύγκριση με αυτό που παρατηρείται αμέσως μετά τη μεταμόσχευση.

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτη εφάπαξ δόσης (6 άτομα ανά ομάδα), η μέση τιμή της AUC του MPA στο πλάσμα που παρατηρήθηκε σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 mL/min/1,73 m²) ήταν 28-75 % υψηλότερη σε σχέση με τις μέσες τιμές που παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά υγιή άτομα ή σε άτομα με μικρότερου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία.

Η μέση τιμή της AUC του MPAG κατά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν 3-6 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απ' ό,τι σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε φυσιολογικά υγιή άτομα, σύμφωνα με τη γνωστή νεφρική απέκκριση του MPAG. Πολλαπλές δόσεις της μυκοφαινόλης μοφετίλ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

Επιβραδυνόμενη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος

Σε ασθενείς με επιβραδυνόμενη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση, η μέση τιμή της AUC_{0-12 ώρες} του MPA ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση χωρίς επιβραδυνόμενη λειτουργία μοσχεύματος. Η μέση τιμή της AUC_{0-12 ώρες} του MPAG στο πλάσμα ήταν 2-3 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς χωρίς επιβραδυνόμενη λειτουργία μοσχεύματος. Σε ασθενείς με επιβραδυνόμενη λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος υπάρχει περίπτωση να παρουσιαστεί παροδική αύξηση του ελεύθερου κλάσματος και της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα. Τροποποίηση της δόσης του Myclausen δε φαίνεται να είναι απαραίτητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε εθελοντές με αλκοολική κίρρωση, οι ηπατικές διαδικασίες γλυκουρονικής σύζευξης του MPA παρέμειναν σχετικά ανεπηρέαστες από την παρεγχυματική ηπατική νόσο. Οι επιδράσεις της ηπατικής νόσου στη διαδικασία αυτή πιθανώς εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη νόσο. Πάντως, ηπατική νόσος που προξενεί κυρίως χολική βλάβη, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, μπορεί να επιδειξεί διαφορετική επίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε 49 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως 18 ετών) που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m² μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Με τη δόση αυτή παρατηρήθηκαν τιμές AUC του MPA παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και λάμβαναν 1 g μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα κατά την πρώτη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Οι τιμές AUC του MPA κατά την πρώτη και την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση ήταν παρόμοιες μεταξύ των ηλικιακών ομάδων.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της μυκοφαινόλης μοφετίλ και των μεταβολιτών της δε βρέθηκε να μεταβάλλεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) όταν συγκρίθηκε με νεότερων μεταμοσχευμένων ασθενών.

Ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντισυλληπτικά

Μια μελέτη επί της συγχορήγησης μυκοφαινόλης μοφετίλ (1 g δύο φορές την ημέρα) και συνδυασμένων από στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (0,02 mg έως 0,04 mg) και λεβονοργεστρέλη (0,05 mg έως 0,15 mg), δεσογεστρέλη (0,15 mg) ή γεστοδένη (0,05 mg έως 0,10 mg), η οποία διεξήχθη σε 18 μη υποβληθείσες σε μεταμόσχευση γυναίκες (που δεν λάμβαναν άλλα ανοσοκατασταλτικά) για 3 συνεχόμενους εμμηνορρυσιακούς κύκλους, δεν έδειξε κλινικώς σημαντική επίδραση της μυκοφαινόλης μοφετίλ στην κατασταλτική επί της ωορρηξίας δράση των από στόματος αντισυλληπτικών. Τα επίπεδα των LH, FSH και της προγεστερόνης στον ορό δεν επηρεάστηκαν σημαντικά. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν σε κλινικά σημαντικό βαθμό από τη συγχορήγηση μυκοφαινόλης μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε πειραματικά μοντέλα, η μυκοφαινόλη μοφετίλ δεν προκάλεσε την εμφάνιση όγκων. Η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε στις μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα, οδήγησε σε περίπου 2-3 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή C_{max}) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα, και 1,3-2 φορές τη συστηματική έκθεση (AUC ή C_{max}) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς με τη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα.

Δύο δοκιμασίες γενοτοξικότητας (*in vitro* μέτρηση λεμφώματος μυός και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό οστών μυός) έδειξαν δυναμικό της μυκοφαινόλης μοφετίλ για πρόκληση χρωμοσωματικών εκτροπών. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να συσχετιστούν με το φαρμακοδυναμικό τρόπο δράσης, την αναστολή δηλαδή της νουκλεοτιδικής σύνθεσης σε ευαίσθητα κύτταρα. Άλλες *in vitro* δοκιμασίες για την ανίχνευση της μετάλλαξης των γονιδίων δεν κατέδειξαν γενοτοξική δραστηριότητα.

Σε μελέτες τερατογένεσης σε επίμυς και κουνέλια, παρατηρήθηκαν παλίνδρομες κήσεις και δυσπλασίες, σε επίμυς στα 6 mg/kg/ημέρα (συμπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και του υδροκεφάλου) και σε κουνέλια στα 90 mg/kg/ημέρα (συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και νεφρικών ανωμαλιών, όπως έκτοπος καρδία και έκτοποι νεφροί, και διαφραγματοκήλη και ομφαλοκήλη), απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτά τα επίπεδα είναι περίπου ισοδύναμη με ή λιγότερη από 0,5 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα, για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς (βλ. παράγραφο 4.6).

Το αιμοποιητικό και λεμφικό σύστημα ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν στις τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν με μυκοφαινόλη μοφετίλ σε επίμυ, μυ, σκύλο και πίθηκο. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τα οποία είναι ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 2 g/ημέρα για αποδέκτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές επιδράσεις στο σκύλο σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή μικρότερα από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Γαστρεντερικές και νεφρικές επιδράσεις που συμφωνούν με την αφυδάτωση, παρατηρήθηκαν επίσης στον πίθηκο στην υψηλότερη δόση (επίπεδα συστηματικής έκθεσης ισοδύναμα με ή υψηλότερα από την κλινική έκθεση). Η εικόνα της μη κλινικής τοξικότητας της μυκοφαινόλης μοφετίλ φαίνεται να είναι σύμφωνη με τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, οι οποίες τώρα παρέχουν στοιχεία για την ασφάλεια τα οποία είναι περισσότερο σχετικά με τον πληθυσμό των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο κάψουλας

Προξελατινοποιημένο άμυλο (αραβόσιτος)

Ποβιδόνη (K-30)

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος κάψουλας

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αποθήκευση σε χώρους με θερμοκρασία κάτω των 30°

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από PVC-αλουμίνιο που περιέχουν 10 σκληρές κάψουλες.
Κάθε κουτί περιέχει είτε 100 είτε 300 σκληρές κάψουλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία
Τηλ.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/647/003-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 7 Οκτώβριος 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μάιος 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Δεν εφαρμόζεται.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος και του ερωτηματολογίου παρακολούθησης της κύησης, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των λεπτομερειών της διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο να εξασφαλίσει ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς είναι ενήμεροι για την τερατογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση, την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myclausen, τις απαιτήσεις αντισύλληψης τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες ασθενείς και για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen.

Ο ΚΑΚ θα εξασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί στην αγορά το Myclausen, έχει παρασχεθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και στους ασθενείς που αναμένεται να συνταγογραφούν, να χορηγούν ή να χρησιμοποιούν το Myclausen:

- Εκπαιδευτικό υλικό για γιατρό
- Ενημερωτικό πακέτο για ασθενή

Το εκπαιδευτικό υλικό για επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

Το ενημερωτικό πακέτο για ασθενή θα πρέπει να περιέχει:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Οδηγό για ασθενείς

Τα εκπαιδευτικά υλικά θα πρέπει να εφαρμόζονται εντός τεσσάρων μηνών μετά από την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας και θα πρέπει να περιέχουν τα εξής βασικά στοιχεία:

Θα πρέπει να παρέχονται ξεχωριστοί οδηγοί για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και για τους ασθενείς. Για τους ασθενείς, το κείμενο πρέπει να διαχωρίζεται κατάλληλα για άνδρες και γυναίκες. Σε αυτούς τους οδηγούς θα πρέπει να καλύπτονται οι ακόλουθοι τομείς:

- Μία εισαγωγή σε κάθε οδηγό θα ενημερώνει τον αναγνώστη ότι ο σκοπός του οδηγού είναι να τον/την ενημερώσει για το ότι η εμβρυική έκθεση πρέπει να αποφεύγεται και για το πώς να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών και αποβολών που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ. Θα εξηγήει ότι, παρόλο που αυτός ο οδηγός είναι πολύ σημαντικός, δεν παρέχει πλήρη ενημέρωση σχετικά με μυκοφαινόλη μοφετίλ και ότι η ΠΧΠ (επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης) και το φύλλο οδηγιών χρήσης (ασθενείς) που παρέχεται με το φάρμακο πρέπει επίσης να διαβάζεται προσεκτικά.
- Βασικές πληροφορίες σχετικά με την τερατογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση της μυκοφαινόλης μοφετίλ στον άνθρωπο. Αυτή η ενότητα θα παρέχει σημαντικές βασικές πληροφορίες σχετικά με την τερατογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση της μυκοφαινόλης μοφετίλ. Θα παρέχει λεπτομέρειες σχετικά με τη φύση και το μέγεθος του κινδύνου, σύμφωνα με τις πληροφορίες που παρέχονται στην ΠΧΠ. Οι πληροφορίες που θα παρέχονται σε αυτή την ενότητα θα διευκολύνουν τη σωστή κατανόηση του κινδύνου και θα εξηγούν το σκεπτικό για τα ακόλουθα μέτρα αποφυγής κύησης. Οι οδηγοί θα πρέπει επίσης να αναφέρουν ότι οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δώσουν αυτό το φάρμακο σε οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο.
- Συμβουλευτική ασθενών: Αυτή η ενότητα θα τονίσει τη σημασία ενός διεξοδικού, κατατοπιστικού και συνεχούς διαλόγου μεταξύ των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τους κινδύνους της κύησης που σχετίζονται με τη μυκοφαινόλη μοφετίλ και τις σχετικές στρατηγικές ελαχιστοποίησης, συμπεριλαμβανομένων εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, όπου εφαρμόζεται. Θα πρέπει να επισημαίνεται η ανάγκη για προγραμματισμό της κύησης.
- Η ανάγκη να αποφεύγεται η εμβρυική έκθεση: Απαιτήσεις αντισύλληψης για ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από, κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ. Θα επεξηγούνται οι απαιτήσεις αντισύλληψης για σεξουαλικά ενεργούς άνδρες ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των ανδρών που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου) και γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία. Θα πρέπει να αναφέρεται με σαφήνεια η ανάγκη για αντισύλληψη πριν από, κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών της χρονικής διάρκειας κατά την οποία πρέπει να συνεχίζεται η αντισύλληψη μετά από το τέλος της θεραπείας.

Επιπρόσθετα, το κείμενο που αφορά γυναίκες θα πρέπει να επεξηγεί τις απαιτήσεις για δοκιμασίες κύησης πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μυκοφαινόλη μοφετίλ, συμπεριλαμβανομένων των συμβουλών για δύο αρνητικές δοκιμασίες κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και τη σημασία του χρόνου διεξαγωγής των δοκιμασιών αυτών. Θα πρέπει επίσης να εξηγείται η ανάγκη για επακόλουθες δοκιμασίες κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Συμβουλές για ότι οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της μυκοφαινόλης. Επιπλέον, οι άνδρες δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 90 ημέρες μετά από τη διακοπή της μυκοφαινόλης.
- Συμβουλές σχετικά με τις ενέργειες σε περίπτωση κύησης ή σε περίπτωση υποψίας για κύηση κατά

τη διάρκεια ή λίγο μετά από την έναρξη της θεραπείας με μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Οι ασθενείς θα ενημερώνονται ότι δεν θα πρέπει να σταματούν να λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ, αλλά πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό τους. Θα επεξηγείται ότι τα σωστά μέτρα, με βάση την αξιολόγηση του εξατομικευμένου οφέλους-κινδύνου, θα καθορίζονται κατά περίπτωση, διαμέσου συζήτησης ανάμεσα στον θεράποντα γιατρό και τον/την ασθενή.

Επιπρόσθετα, ένα ερωτηματολόγιο παρακολούθησης κύησης που θα συμπεριλαμβάνει τις λεπτομέρειες της έκθεσης κατά την κύηση, το χρονοδιάγραμμα και τη δόση, την διάρκεια της θεραπείας πριν από την κύηση και κατά την διάρκεια της κύησης, τα συγχωρηγούμενα φάρμακα, τους γνωστούς κινδύνους τερατογένεσης και τις πλήρεις λεπτομέρειες για τις συγγενείς δυσπλασίες, θα πρέπει να συμφωνείται με τις εθνικές αρμόδιες αρχές και να εφαρμόζεται εντός τεσσάρων μηνών μετά από την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

50 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Myclausen πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.
Μη θραύετε ή συνθλίβετε τα δισκία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις..

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/647/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

150 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Myclausen πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.
Μη θραύετε ή συνθλίβετε τα δισκία.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/647/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μυκοφαινόλη μοφετίλ

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen 250 σκληρές κάψουλες
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε κάψουλα περιέχει 250 mg μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

100 σκληρές κάψουλες
300 σκληρές κάψουλες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Οι Myclausen κάψουλες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.
Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε τις κάψουλες και μην εισπνεύσετε την σκόνη που περιέχουν οι κάψουλες ή την αφήσετε να έρθει σε επαφή με το δέρμα σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Αποθήκευση σε χώρους με θερμοκρασία κάτω των 30°

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/647/003 (100 σκληρές κάψουλες)
EU/1/10/647/004 (300 σκληρές κάψουλες)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Myclausen 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myclausen σκληρές κάψουλες 250 mg
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Passauer Pharma GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Myclausen και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Myclausen
3. Πώς να πάρετε το Myclausen
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Myclausen
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Myclausen και ποια είναι η χρήση του

Το Myclausen περιέχει μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

- Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ανοσοκατασταλτικά».
- Το Myclausen χρησιμοποιείται για να εμποδίσει την απόρριψη μοσχεύματος από τον οργανισμό σας.
- Νεφρού, καρδιάς ή ήπατος.
- Το Myclausen θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστά ως :
- κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Myclausen

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο. Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να προσκομίσετε ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και πρέπει να ακολουθήσετε τις συμβουλές αντισύλληψης που σας δόθηκαν από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει και θα σας δώσει γραπτές πληροφορίες, ειδικά για τις επιδράσεις της μυκοφαινολάτης στα αγέννητα βρέφη. Διαβάστε τις πληροφορίες προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες.

Εάν δεν κατανοείτε πλήρως αυτές τις οδηγίες, παρακαλούμε ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει ξανά πριν πάρετε μυκοφαινολάτη. Ανατρέξτε επίσης για περισσότερες πληροφορίες στην παρούσα παράγραφο στις ενότητες «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Κύηση και θηλασμός».

Μην πάρετε το Myclausen:

- Εάν έχετε αλλεργία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6).
- Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν έχετε προσκομίσει ένα αρνητικό

τεστ κύησης πριν από την πρώτη συνταγογράφηση του φαρμάκου σας, καθώς η μυκοφαινολάτη προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο

- Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος
- Εάν δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός)
- Εάν θηλάζετε.

Μην πάρετε το φάρμακο αυτό εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιος/η, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Myclausen.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Myclausen:

- Εάν είστε άνω των 65 ετών, καθώς ενδέχεται να έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, γαστρεντερική αιμορραγία και πνευμονικό οίδημα σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς
- Εάν έχετε ένδειξη λοίμωξης όπως πυρετό ή ερεθισμένο λαιμό
- Εάν έχετε μη αναμενόμενο μώλωπα ή αιμορραγία.
- Εάν είχατε ποτέ προβλήματα με το πεπτικό σας σύστημα όπως έλκος στομάχου.
- Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μείνετε έγκυος την περίοδο που εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε Myclausen.
- Εάν έχετε κληρονομική ανεπάρκεια ενζύμων, όπως τα σύνδρομα Lesch-Nyhan και Kelley-Seegmiller

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιος/η), μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Myclausen.

Η επίδραση του ηλιακού φωτός

Το Myclausen μειώνει το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού σας. Ως εκ τούτου, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτύξετε καρκίνο του δέρματος. Περιορίστε την έκθεσή σας στο ηλιακό και στο υπεριώδες φως. Κάνετε το αυτό:

- φορώντας κατάλληλα προστατευτικά ρούχα που καλύπτουν το κεφάλι, το λαιμό, τα χέρια και τα πόδια σας
- χρησιμοποιώντας αντιηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας

Παιδιά

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών επειδή με βάση τα περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας για αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για δόσεις.

Άλλα φάρμακα και Myclausen

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Myclausen μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων. Επίσης, άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Myclausen.

Ειδικότερα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα πριν ξεκινήσετε Myclausen:

- αζαθειοπρίνη ή άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (τα οποία δίνονται μετά από μεταμόσχευση)
- χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων όπως η φυματίωση (tuberculosis, TB))
- αντιόξινα, ή αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (χρησιμοποιούνται για τα προβλήματα οξέος του στομάχου σας, όπως η δυσπεψία)
- δεσμευτικά των φωσφορικών (χρησιμοποιούνται σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια για να μειωθεί η απορρόφηση των φωσφορικών στο αίμα τους).
- αντιβιοτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- ισαβουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)

- τελμισαρτάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)

Εμβόλια

Εάν χρειάζεται να εμβολιαστείτε (εμβόλιο από ζώντες οργανισμούς), ενώ παίρνετε το Myclausen, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πρώτα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποδείξει ποιο είναι το κατάλληλο εμβόλιο για εσάς.

Δεν πρέπει να δωρίζετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Myclausen με τροφή και ποτά

Η λήψη τροφών και ποτών δεν επηρεάζει τη θεραπεία σας με Myclausen.

Αντισύλληψη σε γυναίκες που παίρνουν Myclausen

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης με το Myclausen. Αυτό περιλαμβάνει:

- Προτού αρχίσετε να παίρνετε το Myclausen
- Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen
- Για 6 εβδομάδες αφότου σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen.

Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με την πιο κατάλληλη αντισύλληψη για εσάς. Αυτό θα εξαρτηθεί από την κατάστασή σας. Δύο μορφές αντισύλληψης προτιμώνται, καθώς θα μειώσουν τον κίνδυνο μη προγραμματισμένης κύησης. **Επικοινωνήστε το συντομότερο δυνατό με τον γιατρό σας, εάν νομίζετε ότι η μέθοδος αντισύλληψής σας μπορεί να μην ήταν αποτελεσματική ή εάν έχετε ξεχάσει να πάρετε το χάπι αντισύλληψής σας.**

Δεν μπορείτε να μείνετε έγκυος εάν ισχύει για εσάς κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

Είστε γυναίκα που δεν είναι σε θέση να μείνει έγκυος εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Είστε σε μετεμηνόπαυση, δηλ. είστε τουλάχιστον 50 ετών και η τελευταία σας έμμηνος ρύση ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο πριν (εάν η έμμηνος ρύση σας έχει σταματήσει επειδή λάβατε θεραπεία για καρκίνο, τότε υπάρχει ακόμη η πιθανότητα να μείνετε έγκυος)
- Οι σάλπιγγες και οι δύο ωοθήκες σας έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά (αμφοτερόπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή)
- Η μήτρα σας έχει αφαιρεθεί χειρουργικά (υστερεκτομή)
- Οι ωοθήκες σας δεν λειτουργούν πλέον (πρόωρη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας η οποία είναι επιβεβαιωμένη από ειδικευμένο γυναικολόγο)
- Έχετε γεννηθεί με μία από τις ακόλουθες σπάνιες καταστάσεις οι οποίες καθιστούν την κύηση αδύνατη: γονότυπος XY, σύνδρομο Turner ή αγενεσία της μήτρας
- Είστε παιδί ή έφηβη που δεν έχει ακόμη έμμηνο ρύση.

Αντισύλληψη σε άνδρες που παίρνουν Myclausen

Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής, εάν ο πατέρας λαμβάνει μυκοφαινόλη. Ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Προληπτικά εσείς ή η σύντροφός σας συνιστάται να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 90 ημέρες μετά από τη διακοπή της λήψης Myclausen.

Εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μιλήστε με το γιατρό σας για τους πιθανούς κινδύνους και τις εναλλακτικές θεραπείες.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τους κινδύνους σε περίπτωση κύησης και τις εναλλακτικές σας επιλογές για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου σας εάν:

- Σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Χάσατε ή πιστεύετε ότι χάσατε έναν κύκλο έμμηνου ρύσης ή έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος.

- Έχετε σεξουαλική επαφή χωρίς τη χρήση μίας αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης. Εάν πράγματι μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας. Παρόλα αυτά, συνεχίστε να παίρνετε το Myclausen έως ότου τον ή την δείτε.

Κύηση

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ προκαλεί πολύ υψηλή συχνότητα αποβολών (50%) και σοβαρών γενετικών ανωμαλιών (23-27%) στο αγέννητο μωρό. Οι γενετικές ανωμαλίες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες των αυτιών, των ματιών, του προσώπου (χειλοσχιστία/λαγώχειλο, υπερωιοσχιστία/λυκόστομα), της ανάπτυξης των δακτύλων, της καρδιάς, του οισοφάγου (σωλήνας που συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι), των νεφρών και του νευρικού συστήματος [για παράδειγμα δισχιδής ράχη (όταν τα οστά της σπονδυλικής στήλης δεν αναπτύσσονται σωστά)]. Το μωρό σας μπορεί να επηρεαστεί από ένα ή περισσότερα από αυτά.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να προσκομίζετε ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και πρέπει να ακολουθήσετε τις συμβουλές αντισύλληψης που σας δόθηκαν από τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει περισσότερα από ένα τεστ κύησης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Θηλασμός

Μην πάρετε το Myclausen εάν θηλάζετε. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο γάλα της μητέρας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Myclausen έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε υπνηλία, μούδιασμα ή σύγχυση, μιλήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας και μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το Myclausen περιέχει νάτριο

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Myclausen

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η ποσότητα που παίρνετε εξαρτάται από το είδος της μεταμόσχευσης που είχατε. Οι συνήθειες δόσεις φαίνονται παρακάτω. Η θεραπεία θα συνεχιστεί για όσο χρόνο χρειάζεται για να αποτραπεί η απόρριψη του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση χορηγείται εντός 3 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης.
- Η ημερήσια δόση είναι 4 δισκία (2 g του φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρετε 2 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 2 δισκία το βράδυ.

Παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών

- Η χορηγούμενη δόση θα εξαρτηθεί από τη διάπλαση του παιδιού.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την καταλληλότερη δόση, βάσει του ύψους και του βάρους του παιδιού σας (σωματική επιφάνεια – υπολογισμένη σε τετραγωνικά μέτρα «m²»). Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/m² χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

Μεταμόσχευση καρδιάς

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση χορηγείται εντός 5 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης.
- Η ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (3 g του φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρτε 3 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 3 δισκία το βράδυ.

Παιδιά

- Δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τη χρήση Myclausen σε παιδιά με καρδιακό μόσχευμα.

Μεταμόσχευση ήπατος

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση του από στόματος Myclausen θα σας χορηγηθεί τουλάχιστον 4 ημέρες μετά από την εγχείρηση μεταμόσχευσης και όταν θα μπορείτε να καταπιείτε από στόματος χορηγούμενα φάρμακα.
- Η ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (3 g φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρτε 3 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 3 δισκία το βράδυ.

Παιδιά

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τη χρήση Myclausen σε παιδιά με ηπατικό μόσχευμα.

Λήψη του Myclausen

- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.
- Μην τα σπάτε ή μην τα θρυμματίζετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myclausen από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myclausen απ' ό,τι σας έχει συστηθεί να παίρνετε, συμβουλευθείτε αμέσως γιατρό ή πηγαίστε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο. Επίσης, να κάνετε το ίδιο εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Myclausen

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας κάποια φορά, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν συνεχίστε να το παίρνετε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν διακόψετε την αγωγή σας με Myclausen μπορεί να αυξήσετε την πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συμβουλευθείτε το γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - πιθανώς να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- έχετε σημάδι λοίμωξης όπως πυρετό ή πονόλαιμο
- έχετε μη-αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, λαχάνιασμα ή δύσκολη αναπνοή, συριγμός ή βήχας, αίσθημα ζάλης, αστάθεια, αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης, υπόταση, με ή χωρίς ήπιο γενικευμένο κνησμό, ερυθρότητα του δέρματος και πρήξιμο του προσώπου/λαιμού (συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης).

Συνήθη προβλήματα

Μερικά από τα πιο συνηθισμένα προβλήματα είναι διάρροια, λιγότερα λευκά ή ερυθρά αιμοσφαίρια

στο αίμα σας, λοίμωξη και εμετός. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχει οποιεσδήποτε αλλαγές:

- στον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας ή σημεία λοιμώξεων

Η εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών θεωρείται πιθανότερη στα παιδιά, απ'ότι στους ενήλικες. Αυτές περιλαμβάνουν διάρροια, λοιμώξεις, μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια και μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα.

Καταπολέμηση λοιμώξεων

Το Myclausen μειώνει την άμυνα του οργανισμού σας. Έτσι εμποδίζει την απόρριψη του μολυσμένου. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός σας δε θα είναι τόσο ισχυρός (όπως υπό φυσιολογικές συνθήκες) στην άμυνα εναντίον των λοιμώξεων. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προσβληθείτε από περισσότερες λοιμώξεις απ' ό,τι συνήθως. Αυτές περιλαμβάνουν λοιμώξεις του εγκεφάλου, του δέρματος, του στόματος, του στομάχου και των εντέρων, των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος.

Λεμφαδένες και καρκίνος του δέρματος

Όπως μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που παίρνουν αυτό τον τύπο φαρμάκων (ανοσοκατασταλτικά), ένας πολύ μικρός αριθμός ασθενών που έπαιρναν Myclausen παρουσίασαν καρκίνο των λεμφικών ιστών και του δέρματος.

Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανίσετε γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τον οργανισμό σας ως σύνολο. Αυτές περιλαμβάνουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα), πυρετό, αίσθημα υπερβολικής κόπωσης, δυσκολία στον ύπνο, πόνους (όπως του στομάχου, του θώρακα, των αρθρώσεων ή μυών), πονοκέφαλο, γριπώδη συμπτώματα και πρήξιμο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Δερματικά προβλήματα όπως:

- ακμή, έρπης, έρπης ζωστήρας, ανάπτυξη δέρματος, απώλεια τριχών, εξάνθημα, φαγούρα.

Προβλήματα στο ουροποιητικό σύστημα όπως:

- αίμα στα ούρα.

Προβλήματα στο πεπτικό σύστημα και στο στόμα όπως:

- πρήξιμο των ούλων και στοματικά έλκη
- φλεγμονή του παγκρέατος, του παχέος εντέρου ή του στομάχου
- γαστρεντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας,
- ηπατικές διαταραχές
- διάρροια, δυσκοιλιότητα, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), δυσπεψία, απώλεια της όρεξης, μετεωρισμός.

Νευρικά προβλήματα όπως:

- αίσθημα ζάλης, υπνηλίας ή μουδιάσματος
- τρόμος, μυϊκοί σπασμοί, σπασμοί
- αίσθημα άγχους ή κατάθλιψης, μεταβολές στη διάθεση ή στη σκέψη σας.

Προβλήματα στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία όπως:

- μεταβολές στην πίεση του αίματος, αυξημένος ρυθμός της καρδιάς, διαστολή των αιμοφόρων αγγείων.

Προβλήματα στους πνεύμονες όπως:

- πνευμονία, βρογχίτιδα
- λαχάνιασμα, βήχας που ενδέχεται να οφείλεται σε βρογχιεκτασία (μια κατάσταση κατά την οποία οι αεραγωγοί των πνευμόνων έχουν διασταλεί μη φυσιολογικά) ή σε πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων). Μιλήστε με το γιατρό σας αν παρουσιάσετε επίμονο βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή
- υγρό στους πνεύμονες ή μέσα στο θώρακα

- προβλήματα στις ρινικές κοιλότητες.

Άλλα προβλήματα όπως:

- απώλεια βάρους, ουρική αρθρίτιδα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αιμορραγία, μώλωπες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον/την φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών βοηθάτε στην παροχή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με αυτό το φάρμακο.

5. Πώς να φυλάσσετε το Myclausen

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αντιστοιχεί στην τελευταία μέρα του αναγραφόμενου μήνα.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή σταοικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Myclausen

Η δραστική ουσία είναι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη (K-30), νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλική αλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη),

διοξείδιο τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, τάλκης

Εμφάνιση του Myclausen και περιεχόμενο της συσκευασίας

Στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λευκού χρώματος.

Τα Myclausen 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες PVC-αλουμινίου που περιέχουν 10 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει είτε 50 είτε 150 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Γερμανία

Παραγωγός

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-1112

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις (ΜΜ/ΕΕΕΕ)

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Myclausen σκληρές κάψουλες 250 mg

Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Myclausen και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Myclausen
3. Πώς να πάρετε το Myclausen
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Myclausen
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Myclausen και ποια είναι η χρήση του

Το Myclausen περιέχει μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

- Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ανοσοκατασταλτικά».

Το Myclausen χρησιμοποιείται για να εμποδίσει την απόρριψη μοσχεύματος από τον οργανισμό σας.

- Νεφρού, καρδιάς ή ήπατος.

Το Myclausen θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστά ως :

- κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Myclausen

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο. Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να προσκομίσετε ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και πρέπει να ακολουθήσετε τις συμβουλές αντισύλληψης που σας δόθηκαν από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει και θα σας δώσει γραπτές πληροφορίες, ειδικά για τις επιδράσεις της μυκοφαινολάτης στα αγέννητα βρέφη. Διαβάστε τις πληροφορίες προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες.

Εάν δεν κατανοείτε πλήρως αυτές τις οδηγίες, παρακαλούμε ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει ξανά πριν πάρετε μυκοφαινολάτη. Ανατρέξτε επίσης για περισσότερες πληροφορίες στην παρούσα παράγραφο στις ενότητες «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» και «Κύηση και θηλασμός».

Μην πάρετε το Myclausen:

- Εάν έχετε αλλεργία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6).
- Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν έχετε προσκομίσει ένα αρνητικό

τεστ κύησης πριν από την πρώτη συνταγογράφηση του φαρμάκου σας, καθώς η μυκοφαινολάτη προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο

- Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος
- Εάν δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός)
- Εάν θηλάζετε.

Μην πάρετε το φάρμακο αυτό εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιος/η, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Myclausen.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Myclausen:

- Εάν είστε άνω των 65 ετών, καθώς ενδέχεται να έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, γαστρεντερική αιμορραγία και πνευμονικό οίδημα σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς
- Εάν έχετε ένδειξη λοίμωξης όπως πυρετό ή ερεθισμένο λαιμό
- Εάν έχετε μη αναμενόμενο μώλωπα ή αιμορραγία.
- Εάν είχατε ποτέ προβλήματα με το πεπτικό σας σύστημα όπως έλκος στομάχου.
- Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μείνετε έγκυος την περίοδο που εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε Myclausen.
- Εάν έχετε κληρονομική ανεπάρκεια ενζύμων, όπως τα σύνδρομα Lesch-Nyhan και Kelley-Seegmiller

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιος/η), μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Myclausen.

Η επίδραση του ηλιακού φωτός

Το Myclausen μειώνει το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού σας. Ως εκ τούτου, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτύξετε καρκίνο του δέρματος. Περιορίστε την έκθεσή σας στο ηλιακό και στο υπεριώδες φως. Κάνετε το αυτό:

- φορώντας κατάλληλα προστατευτικά ρούχα που καλύπτουν το κεφάλι, το λαιμό, τα χέρια και τα πόδια σας
- χρησιμοποιώντας αντιηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας

Παιδιά

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών επειδή με βάση τα περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας για αυτήν την ηλικιακή ομάδα δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για δόσεις.

Άλλα φάρμακα και Myclausen

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Myclausen μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων. Επίσης, άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Myclausen.

Ειδικότερα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα πριν ξεκινήσετε Myclausen:

- αζαθειοπρίνη ή άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (τα οποία δίνονται μετά από μεταμόσχευση)
- χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία λοιμώξεων όπως η φυματίωση (tuberculosis, TB))
- αντιόξινα, ή αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (χρησιμοποιούνται για τα προβλήματα οξέος του στομάχου σας, όπως η δυσπεψία)
- δεσμευτικά των φωσφορικών (χρησιμοποιούνται σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια για να μειωθεί η απορρόφηση των φωσφορικών στο αίμα τους).
- αντιβιοτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- ισαβουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)

- τελμισαρτάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)

Εμβόλια

Εάν χρειάζεται να εμβολιαστείτε (εμβόλιο από ζώντες οργανισμούς), ενώ παίρνετε το Myclausen, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πρώτα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποδείξει ποιο είναι το κατάλληλο εμβόλιο για εσάς.

Δεν πρέπει να δωρίζετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Το Myclausen με τροφή και ποτά

Η λήψη τροφών και ποτών δεν επηρεάζει τη θεραπεία σας με Myclausen.

Αντισύλληψη σε γυναίκες που παίρνουν Myclausen

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης με το Myclausen. Αυτό περιλαμβάνει:

- Προτού αρχίσετε να παίρνετε το Myclausen
- Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Myclausen
- Για 6 εβδομάδες αφότου σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen.

Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με την πιο κατάλληλη αντισύλληψη για εσάς. Αυτό θα εξαρτηθεί από την κατάστασή σας. Δύο μορφές αντισύλληψης προτιμώνται, καθώς θα μειώσουν τον κίνδυνο μη προγραμματισμένης κύησης. **Επικοινωνήστε το συντομότερο δυνατό με τον γιατρό σας, εάν νομίζετε ότι η μέθοδος αντισύλληψής σας μπορεί να μην ήταν αποτελεσματική ή εάν έχετε ξεχάσει να πάρετε το χάπι αντισύλληψής σας.**

Δεν μπορείτε να μείνετε έγκυος εάν ισχύει για εσάς κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

- Είστε σε μετεμηνόπαυση, δηλ. είστε τουλάχιστον 50 ετών και η τελευταία σας έμμηνος ρύση ήταν τουλάχιστον ένα χρόνο πριν (εάν η έμμηνος ρύση σας έχει σταματήσει επειδή λάβατε θεραπεία για καρκίνο, τότε υπάρχει ακόμη η πιθανότητα να μείνετε έγκυος)
- Οι σάλπιγγες και οι δύο ωοθήκες σας έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά (αμφοτερόπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή)
- Η μήτρα σας έχει αφαιρεθεί χειρουργικά (υστερεκτομή)
- Οι ωοθήκες σας δεν λειτουργούν πλέον (πρόωρη έκπτωση της ωοθηκικής λειτουργίας η οποία είναι επιβεβαιωμένη από ειδικευμένο γυναικολόγο)
- Έχετε γεννηθεί με μία από τις ακόλουθες σπάνιες καταστάσεις οι οποίες καθιστούν την κύηση αδύνατη: γονότυπος XY, σύνδρομο Turner ή αγενεσία της μήτρας
- Είστε παιδί ή έφηβη που δεν έχει ακόμη έμμηνο ρύση.

Αντισύλληψη σε άνδρες που παίρνουν Myclausen

Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών ή αποβολής, εάν ο πατέρας λαμβάνει μυκοφαινόλη. Ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως. Προληπτικά εσείς ή η σύντροφός σας συνιστάται να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 90 ημέρες μετά από τη διακοπή της λήψης Myclausen.

Εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μιλήστε με το γιατρό σας για τους πιθανούς κινδύνους και τις εναλλακτικές θεραπείες.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε μωρό, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τους κινδύνους σε περίπτωση κύησης και τις εναλλακτικές σας επιλογές για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου σας εάν:

- Σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Χάσατε ή πιστεύετε ότι χάσατε έναν κύκλο έμμηνου ρύσης ή έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος.
- Έχετε σεξουαλική επαφή χωρίς τη χρήση μίας αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης.

Εάν πράγματι μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, πρέπει να ενημερώσετε άμεσα τον γιατρό σας. Παρόλα αυτά, συνεχίστε να παίρνετε το Myclausen έως ότου τον ή την δείτε.

Κύηση

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ προκαλεί πολύ υψηλή συχνότητα αποβολών (50%) και σοβαρών γενετικών ανωμαλιών (23-27%) στο αγέννητο μωρό. Οι γενετικές ανωμαλίες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες των αυτιών, των ματιών, του προσώπου (χειλοσχιστία/λαγώχειλο, υπερωιοσχιστία/λυκόστομα), της ανάπτυξης των δακτύλων, της καρδιάς, του οισοφάγου (σωλήνας που συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι), των νεφρών και του νευρικού συστήματος [για παράδειγμα δισχιδής ράχη (όταν τα οστά της σπονδυλικής στήλης δεν αναπτύσσονται σωστά)]. Το μωρό σας μπορεί να επηρεαστεί από ένα ή περισσότερα από αυτά.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να προσκομίσετε ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας και πρέπει να ακολουθήσετε τις συμβουλές αντισύλληψης που σας δόθηκαν από τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει περισσότερα από ένα τεστ κύησης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Θηλασμός

Μην πάρετε το Myclausen εάν θηλάζετε. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να περάσουν στο γάλα της μητέρας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Myclausen έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε υπνηλία, μούδιασμα ή σύγχυση, μιλήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας και μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το Myclausen περιέχει νάτριο

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Myclausen

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η ποσότητα που παίρνετε εξαρτάται από το είδος της μεταμόσχευσης που είχατε. Οι συνήθεις δόσεις φαίνονται παρακάτω. Η θεραπεία θα συνεχιστεί για όσο χρόνο χρειάζεται για να αποτραπεί η απόρριψη του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση χορηγείται εντός 3 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης.
- Η ημερήσια δόση είναι 8 κάψουλες (2 g του φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρετε 4 κάψουλες το πρωί και στη συνέχεια 4 κάψουλες το βράδυ.

Παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών

- Η χορηγούμενη δόση θα εξαρτηθεί από τη διάπλαση του παιδιού.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την καταλληλότερη δόση, βάσει του ύψους και του βάρους του παιδιού σας (σωματική επιφάνεια – υπολογισμένη σε τετραγωνικά μέτρα «m²»). Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/m² χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

Μεταμόσχευση καρδιάς

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση χορηγείται εντός 5 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης.
- Η ημερήσια δόση είναι 12 κάψουλες (3 g του φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρτε 6 κάψουλες το πρωί και στη συνέχεια 6 κάψουλες το βράδυ.

Παιδιά

- Δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τη χρήση Myclausen σε παιδιά με καρδιακό μόσχευμα.

Μεταμόσχευση ήπατος

Ενήλικες

- Η πρώτη δόση του από στόματος Myclausen θα σας χορηγηθεί τουλάχιστον 4 ημέρες μετά από την εγχείρηση μεταμόσχευσης και όταν θα μπορείτε να καταπιείτε από στόματος χορηγούμενα φάρμακα.
- Η ημερήσια δόση είναι 12 κάψουλες (3 g φαρμάκου) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις.
- Πάρτε 6 κάψουλες το πρωί και στη συνέχεια 6 κάψουλες το βράδυ.

Παιδιά

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τη χρήση Myclausen σε παιδιά με ηπατικό μόσχευμα.

Λήψη του Myclausen

- Καταπιείτε τις κάψουλες ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.
- Μην τις σπάτε ή τα συνθλίβετε
- Μην πάρετε οποιαδήποτε κάψουλα που έχει σπάσει ή ανοίξει.

Προσέξτε να μην αφήσετε την κόνη που έχει χυθεί έξω από κατεστραμμένη κάψουλα να μπει στα μάτια σας ή στο στόμα σας.

- Εάν συμβεί αυτό, ξεβγάλετε καλά με άφθονο, τρεχούμενο νερό.

Προσέξτε να μην αφήσετε σκόνη από σπασμένη κάψουλα να πέσει επάνω στο δέρμα σας.

- Εάν συμβεί αυτό, πλύνετε σχολαστικά την περιοχή με σαπούνι και νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myclausen από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myclausen απ' ό,τι σας έχει συστηθεί να παίρνετε, συμβουλευθείτε αμέσως γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε κάποιο νοσοκομείο. Επίσης, να κάνετε το ίδιο εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Myclausen

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας κάποια φορά, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν συνεχίστε να το παίρνετε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη χαμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Myclausen εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν διακόψετε την αγωγή σας με Myclausen μπορεί να αυξήσετε την πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συμβουλευθείτε το γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - πιθανώς να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- έχετε σημάδι λοίμωξης όπως πυρετό ή πονόλαιμο
- έχετε μη-αναμενόμενους μώλωπες ή αιμορραγία
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, λαχάνιασμα ή δύσκολη αναπνοή, συριγμός ή βήχας, αίσθημα ζάλης, αστάθεια, αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης, υπόταση, με ή χωρίς ήπιο γενικευμένο κνησμό, ερυθρότητα του δέρματος και πρήξιμο του προσώπου/λαιμού (συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης).

Συνήθη προβλήματα

Μερικά από τα πιο συνηθισμένα προβλήματα είναι διάρροια, λιγότερα λευκά ή ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα σας, λοίμωξη και εμετός. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχει οποιεσδήποτε αλλαγές:

- στον αριθμό των κυττάρων του αίματός σας ή σημεία λοιμώξεων

Η εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών θεωρείται πιθανότερη στα παιδιά, απ'ότι στους ενήλικες. Αυτές περιλαμβάνουν διάρροια, λοιμώξεις, μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια και μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια στο αίμα.

Καταπολέμηση λοιμώξεων

Το Myclausen μειώνει την άμυνα του οργανισμού σας. Έτσι εμποδίζει την απόρριψη του μολυσμένου. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός σας δε θα είναι τόσο ισχυρός (όπως υπό φυσιολογικές συνθήκες) στην άμυνα εναντίον των λοιμώξεων. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να προσβληθείτε από περισσότερες λοιμώξεις απ'ότι συνήθως. Αυτές περιλαμβάνουν λοιμώξεις του εγκεφάλου, του δέρματος, του στόματος, του στομάχου και των εντέρων, των πνευμόνων και του ουροποιητικού συστήματος.

Λεμφαδένες και καρκίνος του δέρματος

Όπως μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που παίρνουν αυτό τον τύπο φαρμάκων (ανοσοκατασταλτικά), ένας πολύ μικρός αριθμός ασθενών που έπαιρναν Myclausen παρουσίασαν καρκίνο των λεμφικών ιστών και του δέρματος.

Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανίσετε γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τον οργανισμό σας ως σύνολο. Αυτές περιλαμβάνουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα), πυρετό, αίσθημα υπερβολικής κόπωσης, δυσκολία στον ύπνο, πόνους (όπως του στομάχου, του θώρακα, των αρθρώσεων ή μυών), πονοκέφαλο, γριππώδη συμπτώματα και πρήξιμο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Δερματικά προβλήματα όπως:

- ακμή, έρπης, έρπης ζωστήρας, ανάπτυξη δέρματος, απώλεια τριχών, εξάνθημα, φαγούρα.

Προβλήματα στο ουροποιητικό σύστημα όπως:

- αίμα στα ούρα.

Προβλήματα στο πεπτικό σύστημα και στο στόμα όπως:

- πρήξιμο των ούλων και στοματικά έλκη
- φλεγμονή του παγκρέατος, του παχέος εντέρου ή του στομάχου
- γαστρεντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας,
- ηπατικές διαταραχές
- διάρροια, δυσκοιλιότητα, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), δυσπεψία, απώλεια της όρεξης, μετεωρισμός.

Νευρικά προβλήματα όπως:

- αίσθημα ζάλης, υπνηλίας ή μούδιασματος
- τρόμος, μυϊκοί σπασμοί, σπασμοί
- αίσθημα άγχους ή κατάθλιψης, μεταβολές στη διάθεση ή στη σκέψη σας.

Προβλήματα στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία όπως:

- μεταβολές στην πίεση του αίματος, αυξημένος ρυθμός της καρδιάς, διαστολή των αιμοφόρων

αγγείων.

Προβλήματα στους πνεύμονες όπως:

- πνευμονία, βρογχίτιδα
- λαχάνιασμα, βήχας που ενδέχεται να οφείλεται σε βρογχιεκτασία (μια κατάσταση κατά την οποία οι αεραγωγοί των πνευμόνων έχουν διασταλεί μη φυσιολογικά) ή σε πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων). Μιλήστε με το γιατρό σας αν παρουσιάσετε επίμονο βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή
- υγρό στους πνεύμονες ή μέσα στο θώρακα
- προβλήματα στις ρινικές κοιλότητες.

Άλλα προβλήματα όπως:

- απώλεια βάρους, ουρική αρθρίτιδα, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αιμορραγία, μώλωπες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον/την φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών βοηθάτε στην παροχή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με αυτό το φάρμακο.

5. Πώς να φυλάσσετε το Myclausen

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης αντιστοιχεί στην τελευταία μέρα του αναγραφόμενου μήνα.

Αποθήκευση σε χώρους με θερμοκρασία κάτω των 30 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Myclausen

Η δραστική ουσία είναι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Κάθε κάψουλα περιέχει 250 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο κάψουλας:

Προζελατινοποιημένο άμυλο (αραβόσιτος), νατρίουχρος διασταυρούμενη καρμελλόζη, ποβιδόνη (K-30), στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος κάψουλας:

ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Εμφάνιση του Myclausen και περιεχόμενο της συσκευασίας

Ορθογώνιες παραλληλόγραμμες κάψουλες λευκού χρώματος.

Τα Myclausen 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες PVC-αλουμινίου που περιέχουν 10 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει είτε 100 είτε 300 κάψουλες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

Παραγωγός

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Tel: +49(0)3074460-12

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις (MM/EEEE)

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, μυκοφαινολικό οξύ τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με στενή χρονική συσχέτιση, θετική ανταπόκριση μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive de-challenge) και/ή μετά επαναχορήγηση (re-challenge), η PRAC θεωρεί ότι υφίσταται τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης μεταξύ της μυκοφαινολάτης μοφετίλ, του μυκοφαινολικού οξέος και των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μυκοφαινολάτη μοφετίλη, μυκοφαινολικό οξύ θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Μετά την εξέταση της σύστασης της PRAC, η CHMP συμφωνεί με τα συνολικά συμπεράσματα της PRAC και με τη βάση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, μυκοφαινολικό οξύ, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μυκοφαινολάτη μοφετίλ, μυκοφαινολικό οξύ παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.