

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myclausen 500 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje mycophenolatum mofetilii 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé kulaté potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myclausen je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce u pacientů po alogenní transplantaci ledviny, transplantaci srdce nebo transplantaci jater.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Použití u ledvinového transplantátu

Dospělí

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

Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let

Doporučená dávka mykofenolát-mofetilu je 600 mg/m², podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Tablety mají být předepisovány pouze pacientům, jejichž povrch těla je větší než 1,5 m² v dávce 1 g dvakrát denně (2 g denně). Vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušování léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

Pediatrická populace < 2 roky

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

Použití u srdečních transplantátů

Dospělí

Léčba má být zahájena do 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

Použití u jaterních transplantátů

Dospělí

První 4 dny po transplantaci jater se podává intravenózně infuzní roztok mykofenolát-mofetilu, perorální léčba přípravkem Myclausen má být zahájena co nejdříve, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g dvakrát denně (tj. 3 g denně).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

Použití u zvláštní populace

Starší pacient

Doporučená dávka 1,0 g dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin

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

Závažná porucha jaterních funkcí

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

Léčba v průběhu rejekce transplantátu

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

Protože byl u mykofenolát mofetilu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, nemají se tablety drtit.

4.3 Kontraindikace

- Přípravek Myclausen se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mykofenolát-mofetil, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na Myclausen (viz bod 4.8).
- Přípravek Myclausen nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).

- Léčba přípravkem Myclausen nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek Myclausen se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Přípravek Myclausen nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Novotvary

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

Infekce

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

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

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

Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem Myclausen je třeba monitorovat počet neutrofilů. Rozvoj neutropenie může být důsledkem podávání přípravku Myclausen samotného, další současné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím Myclausen je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), může být vhodné přerušit nebo ukončit léčbu přípravkem Myclausen.

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mykofenolát mofetil indukuje PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo přerušением terapie přípravkem Myclausen. Změny v léčbě přípravkem Myclausen mají být u pacientů po transplantaci prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

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

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

Gastrointestinální trakt

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

Mykofenolát-mofetil je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Nemá proto být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT) jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA (např. kolestyramin, antibiotika), mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku Myclausen (viz též bod 4.5), používány s opatrností. Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

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

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

Zvláštní populace

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

Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45-49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23-27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek Myclausen kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Myclausen a musí

být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

Antikoncepce (viz bod 4.6)

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

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolát mofetilu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolát-mofetilu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

Dodatečná opatření

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Acyklovir

Při podání mykofenolát-mofetilu spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG (fenolový glukuronid MPA) stoupají při renálním postižením stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

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

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

Při současném podávání s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba

zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Myclausen.

Cholestyramin

Při jednorázovém podání mykofenolát-mofetilu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo k 40 % redukci AUC MPA (viz bod 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Myclausen.

Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mykofenolát-mofetilu. Naopak je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku mykofenolát-mofetil a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku mykofenolát-mofetil (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující b-glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

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

Norfloxacin a metronidazol

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

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

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem Myclausen je doporučeno postupovat s opatrností.

Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst AUC_{0-∞} MPA o 35 %.

Telmisartan

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

Ganciklovir

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

Perorální kontraceptiva

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

Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání mykofenolát-mofetilu a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA ($AUC_{0-12\text{ h}}$ o 18 % až 70 %). Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku Myclausen tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

Sevelamer

Při podávání přípravku mykofenolát-mofetil souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles C_{max} a $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejeckce štěpu). Doporučuje se však podávat přípravek Myclausen aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku mykofenolát-mofetil s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravku mykofenolát-mofetil a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na C_{max} MPA, účinného metabolitu mykofenolát-mofetilu. Naproti tomu při podávání opakované dávky přípravku mykofenolát-mofetil (1,5 g 2 x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20 %. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu mykofenolát-mofetilem ovlivněny. (viz též bod 4.4).

Živé vakcíny

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Potenciální interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

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

U dětí žen, které byly vystaveny přípravku Myclausen během těhotenství v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v post-marketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

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

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

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

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

Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojících dětí je přípravek Myclausen kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

Muži

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mofetil-mykofenolát má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mofetil-mykofenolát může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Infekce a infestace			

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřene	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
Psychiatrické poruchy			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Cévní poruchy			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Bronchiectázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Říhání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Malignity

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

Infekce

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených mofetil-mykofenolátem. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při

hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající mofetil-mykofenolát.

Gastrointestinální poruchy

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

Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

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

Kongenitální poruchy

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Poruchy imunitního systému

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m² mofetil-mykofenolát dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván mofetil-mykofenolát v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětské pacienty, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Předávkování mykofenolát-mofetilem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

Mechanismus účinku

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

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

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

Biotransformace

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

Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mykofenolát-mofetilu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % ve stolici. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit.

Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

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

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml·min⁻¹ / 1,73 m⁻²) vyšší o 28-75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně postižení ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3–6krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná AUC_{0-12 h} MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota AUC_{0-12 h} MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U

pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku Myclausen nutná.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mykofenolát-mofetil v dávce 600 mg/m² dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA vyhodnocované v rámci věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

Starší pacienti

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

Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván mykofenolát-mofetil (1 g 2 krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mykofenolát-mofetilem. Sérové koncentrace LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s mofetil-mykofenolátem ovlivněna (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mykofenolát-mofetilem na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická

expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mykofenolát-mofetilu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci (viz bod 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
povidon (K-30)
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium–stearát

Potah tablety

polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3000
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/hliníkové blistry obsahující 10 potahovaných tablet.

Jedna krabička obsahuje 50 nebo 150 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S nepoužitým léčivým přípravkem a částmi výrobku určenými k likvidaci by mělo být nakládáno v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/647/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 27 květen2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myclausen 250 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mycophenolatum mofetilii 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Podlouhlé bílé tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myclausen je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce u pacientů po alogenní transplantaci ledviny, transplantaci srdce nebo transplantaci jater.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Použití u ledvinového transplantátu

Dospělí

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

Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let

Doporučená dávka mykofenolát-mofetilu je 600 mg/m², podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Tobolky mají být předepisovány pouze pacientům, jejichž povrch těla dosahuje nejméně 1,25 m². Pacientům s povrchem těla od 1,25 do 1,5 m² mohou být tobolky mofetil-mykofenolátu předepsány v dávce 750 mg dvakrát denně (denní dávka 1,5 g). Pacientům s povrchem těla větším než 1,5 m² mohou být předepsány tobolky mofetil-mykofenolátu v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Vzhledem k tomu, že u této skupiny pacientů (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušování léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy, včetně závažnosti účinků.

Pediatrická populace < 2 roky

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení dávek přípravku, a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

Použití u srdečních transplantátů

Dospělí

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

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

Použití u jaterních transplantátů

Dospělí

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

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

Použití u zvláštní populace

Starší pacient

Doporučená dávka 1,0 g dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkým chronickým selháním ledvin (glomerulární filtrace $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) po uplynutí akutního potransplantačního období nemají překročit dávku 1 g dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým selháním ledvin.

Závažná porucha jaterních funkcí

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

Léčba v průběhu rejekce transplantátu

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA, redukce dávky nebo přerušování podávání přípravku Myclausen není nutné.

Podobně není také třeba úprava dávkování po rejekci transplantovaného srdce.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Opatření, která musí být provedena před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

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

4.3 Kontraindikace

- Přípravek Myclausen se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mykofenolát-mofetil, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly zaznamenány hypersensitivní reakce na Myclausen (viz bod 4.8).
- Přípravek Myclausen nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba přípravkem Myclausen nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Přípravek Myclausen se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Přípravek Myclausen nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Novotvary

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

Infekce

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

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

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

Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem Myclausen je třeba monitorovat počet neutrofilů. Rozvoj neutropenie

může být důsledkem podávání přípravku Myclausen samotného, další současné medikace, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím Myclausen je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), může být vhodné přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Myclausen.

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mykofenolát mofetil indukuje PRCA, není známý. PRCA může být zvrácena snížením dávek nebo přerušeni terapie přípravkem Myclausen. Změny v léčbě přípravkem Myclausen by u pacientů po transplantaci mají být prováděny pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou takovýchto pacientů, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající přípravek Myclausen musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřene.

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

Gastrointestinální trakt

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

Mykofenolát-mofetil je inhibitor inosin monofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto nemá být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferázy (HGPRT), jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA (např. kolestyramin, antibiotika), mají být vzhledem k jejich potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku Myclausen (viz též bod 4.5), používány s opatrností. Sledování hladiny MPA během léčby může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

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

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

Zvláštní populace

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

Teratogenní účinky

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

Antikoncepce (viz bod 4.6)

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

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolát mofetilu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolát-mofetilu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

Dodatečná opatření

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Acyklovir

Při podání mykofenolát-mofetilu spolu s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru oproti podání samotného acykloviru. Změny farmakokinetiky MPAG byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG (fenolový glukuronid MPA) stoupají při renálním postižením stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, kompetovat o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

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

Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A,

antibiotika)

Při současném podávání s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Myclausen.

Cholestyramin

Při jednorázovém podání mykofenolát-mofetilu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu třikrát denně, došlo k 40 % redukcí AUC MPA (viz bod 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Myclausen.

Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mykofenolát-mofetilu. Naopak je-li souběžně podávána léčba CsA ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání přípravku mykofenolát-mofetil a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek přípravku mykofenolát-mofetil (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující b-glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

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

Norfloxacin a metronidazol

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

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

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

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem Myclausen je doporučeno postupovat s opatrností.

Isavukonazol

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

Telmisartan

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

Ganciklovir

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

Perorální kontraceptiva

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

Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, současné podávání mykofenolát-mofetilu a rifampicinu vedlo k poklesu expozice MPA ($AUC_{0-12\text{ h}}$ o 18 % až 70 %). Proto se doporučuje monitorovat hladiny MPA a upravit dávkování přípravku Myclausen tak, aby při souběžném podávání obou léčivých látek byla zachována klinická účinnost.

Sevelamer

Při podávání přípravku mykofenolát-mofetil souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles C_{max} a $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejeckce štěpu). Doporučuje se však podávat přípravek Myclausen aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku mykofenolát-mofetil s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravku mykofenolát-mofetil a takrolimem, nemělo podání takrolimu významný vliv na AUC ani na C_{max} MPA, účinného metabolitu mykofenolát-mofetilu. Naproti tomu při podávání opakované dávky přípravku mykofenolát-mofetil (1,5 g 2 x denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20 %. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdály koncentrace takrolimu mykofenolát-mofetilem ovlivněny. (viz též bod 4.4).

Živé vakcíny

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Potenciální interakce

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

4.6 Fertilita , těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Přípravek Myclausen je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

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

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

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

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

U dětí žen, které byly vystaveny přípravku Myclausen během těhotenství v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v post-marketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

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

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

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

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

Kojení

Bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována také do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mofetil-mykofenolátem u kojících dětí je přípravek Myclausen kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

Muži

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mofetil-mykofenolát má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mofetil-mykofenolát může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
Psychiatrické poruchy			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy			

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté
Říhání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA) Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin	Transplantace jater	Transplantace srdce
	Četnost	Četnost	Četnost
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Malignity

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

Infekce

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

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

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených mofetil-mykofenolátem. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou

funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající mofetil-mykofenolát.

Gastrointestinální poruchy

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

Hypersensitivita

Byly hlášeny hypersensitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

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

Kongenitální poruchy

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Poruchy imunitního systému

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

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

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m² mofetil-mykofenolát dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván mofetil-mykofenolát v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětské pacienty, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Předávkování mykofenolát-mofetilem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

Mechanismus účinku

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

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

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

Biotransformace

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

Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (méně než 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mykofenolát-mofetilu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno v moči a 6 % ve stolici. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit.

Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

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

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

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly průměrné hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min⁻¹/1,73 m⁻²) vyšší o 28-75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně postižení ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3–6krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované podávání u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nebylo testováno. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin.

Opožděný nástup funkce transplantátu

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu byla průměrná AUC_{0-12 h} MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce u pacientů po transplantaci. Průměrná hodnota AUC_{0-12 h} MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů po transplantaci s normálním nástupem funkce transplantátu. U

pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla úprava dávkování přípravku Myclausen nutná.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mykofenolát-mofetil v dávce 600 mg/m² dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA vyhodnocované v rámci věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

Starší pacienti

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

Pacientky užívající perorální kontraceptiva

V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byl současně podáván mykofenolát-mofetil (1 g 2 krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg–0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg–0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05–0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mykofenolát-mofetilem. Sérové koncentrace LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny.

Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s mofetil-mykofenolátem ovlivněna v klinicky relevantní míře (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

na fertilitu nebo reprodukční parametry matek nebo následujících generací zvířat.

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

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mykofenolát-mofetilem na potkanech, myších, psech a opicích, byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mykofenolát-mofetilu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci (viz bod 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

předbobtnalý kukuřičný škrob
sodná sůl kroskarmelosy
povidon (K-30)
magnesium-stearát

Obal tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry PVC/hliník obsahující 10 tvrdých tobolek.

Jedna krabička obsahuje 100 nebo 300 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/647/003-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. října 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 27 květen2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

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

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

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

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro lékaře

Informační balíček pro pacienta má obsahovat

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta

Edukační materiály musí být implementovány v průběhu 4 měsíců po skončení této procedury a musí obsahovat následující klíčové součásti:

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

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

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

- Doporučení, že pacienti nesmí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6ti týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Navíc, muži nesmí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.
- Doporučení týkající se opatření v případě otěhotnění nebo podezření na otěhotnění v průběhu léčby mykofenolát mofetilem nebo krátce po jejím ukončení. Pacienti budou informováni, že nemají sami ukončit užívání mykofenolát mofetilu, ale musí ihned kontaktovat svého lékaře. Bude vysvětleno, že na základě individuálního rozhovoru mezi ošetřujícím lékařem a pacientem a posouzením poměru rizik a přínosu léčby případ od případu, budou přijata odpovídající opatření.

Kromě toho bude s národní autoritou odsouhlasen text těhotenského dotazníku, včetně detailů o expozici v průběhu těhotenství, zahrnujících údaje o času a dávce; délce léčby, před a v průběhu těhotenství; současně podávaných lécích; známých rizicích teratogenity a podrobné údaje o vrozených malformacích. Tento dotazník bude implementován v průběhu 4 měsíců po skončení této procedury.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myclausen 500 mg potahované tablety
mycophenolatum mofetilii

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje mycophenolatum mofetilii 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami Myclausen zacházejte opatrně.
Tablety nerozlamujte ani nedrťte.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/647/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Myclausen 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Myclausen 500 mg potahované tablety
mycophenolatum mofetilii

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje mycophenolatum mofetilii 500 mg.

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

150 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami Myclausen zacházejte opatrně.
Tablety nerozlamujte ani nedrťte.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/647/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Myclausen 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myclausen 500 mg potahované tablety
mycophenolatum mofetilii

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myclausen 250 mg, tvrdé tobolky
mycophenolatum mofetilii

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje mycophenolatum mofetilii 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek
300 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobočkami Myclausen zacházejte opatrně.
Neotevírejte je ani nedrťte, nevdechujte prášek obsažený v tobočkách a vyhněte se jeho kontaktu s kůží.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/647/003 (100 tvrdých tobolek)
EU/1/10/647/004 (300 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Myclausen 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myclausen 250 mg tvrdé tobolky
mycophenolatum mofetilii

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Passauer Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Myclausen 500 mg potahované tablety mycophenolatum mofetilii

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je Myclausen a k čemu se používá

Přípravek Myclausen obsahuje mykofenolát-mofetil.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných „imunosupresiva“.

Přípravek Myclausen se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny, srdce nebo játra.

Přípravek Myclausen se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Myclausen užívat

UPOZORNĚNÍ

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

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

Neužívejte přípravek Myclausen

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

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

Upozornění a opatření

Promluvte si přímo se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem Myclausen:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím ústrojím, jako je žaludeční vřed
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek Myclausen.
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem dříve, než u vás bude zahájena léčba přípravkem Myclausen.

Účinky slunečního záření

Přípravek Myclausen snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože z dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti nelze určit doporučené dávkování pro tuto věkovou skupinu.

Další léčivé přípravky a přípravek Myclausen

Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky.. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných léčivých přípravků. To je proto, že přípravek Myclausen může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek Myclausen.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete užívat přípravek Myclausen:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém (podávané po transplantaci orgánů)
- cholestyramin (užívá se k léčbě vysoké hladiny cholesterolu)
- rifampicin (antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC))
- antacida nebo inhibitory protonové pumpy (užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení)
- léky vázající fosfáty (užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin ke snížení množství fosfátů vstřebávaných do krve).
- antibiotika (užívaná k léčbě bakteriálních infekcí)
- isavukonazol (užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí)
- telmisartan (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)

Očkování

Pokud potřebujete být očkovan(a) (živou očkovací látkou) během užívání přípravku Myclausen, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkovan(a).

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

Přípravek Myclausen s jídlem a pitím

Užití jídla nebo nápojů nemá žádný vliv na Vaši léčbu přípravkem Myclausen.

Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Myclausen

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

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

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

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

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

Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Myclausen

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

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si s Vaším lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

Těhotenství a kojení

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

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

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Myclausen obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Myclausen užívá

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

Kolik užívat

Množství, které budete užívat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

Dávkování po transplantaci ledvin

Dospělí

- První dávka se podává do 3 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 4 tablety (2 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 2 tablety ráno a poté 2 tablety večer.

Děti od 2 do 18 let

- Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.
- Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě tělesné výšky a hmotnosti dítěte (velikosti povrchu těla měřené v metrech čtverečních nebo "m²"). Doporučená dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně.

Dávkování po transplantaci srdce

Dospělí

- První dávka se podává do 5 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 6 tablet (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 3 tablety ráno a poté 3 tablety večer.

Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku Myclausen u dětských pacientů po transplantaci srdce.

Dávkování po transplantaci jater

Dospělí

- První dávka perorálního přípravku Myclausen Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy, až budete schopen(a) léky užívané ústy spolknout.
- Denní dávka je 6 tablet (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 3 tablety ráno a poté 3 tablety večer.

Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku Myclausen u dětských pacientů po transplantaci jater.

Užívání Myclausen

- Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody.
- Tablety nedělte ani nedrťte.

Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku Myclausen, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku Myclausen, než jste měl(a), poraďte se okamžitě se svým lékařem nebo jděte do nemocnice. Totéž udělejte, pokud někdo jiný náhodně užije Váš lék. Vezměte s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Myclausen

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Myclausen

Nepřestávejte přípravek Myclausen užívat bez doporučení lékaře. Pokud léčbu ukončíte, může se zvýšit riziko odloučení transplantovaného orgánu.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížemi s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako je anafylaxe, angioedém).

Obvyklé problémy

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

U dětí může častěji než u dospělých dojít k výskytu některých nežádoucích účinků. Ty zahrnují průjem, infekci, úbytek bílých krvinek nebo úbytek červených krvinek.

Boj s infekcí

Přípravek Myclausen snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce a infekce močového systému.

Rakovina lymfatických uzlin a kůže

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem Myclausen stejně jako u pacientů užívajících přípravek Myclausen vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže, tak jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunosupresiva).

Celkové nežádoucí účinky

Mohou se u Vás objevit celkové nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolesti (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, příznaky chřipky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Poruchy kůže, jako jsou:

- akné, opary na rtech, pásový opar, zhrubění kůže, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

Poruchy močového ústrojí, jako jsou:

- krev v moči.

Poruchy zažívacího systému a úst, jako jsou:

- otoky dásní a vředy v ústech
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení
- jaterní poruchy
- průjem, zácpa, pocit na zvracení, poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

Poruchy nervového systému, jako jsou:

- pocit závratí, ospalost nebo necitlivost
- třes, svalové křeče, křeče
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

Poruchy srdce a krevních cév, jako jsou:

- změny krevního tlaku, zrychlený srdeční rytmus a rozšíření krevních cév.

Poruchy plic, jako jsou:

- zápal plic, zánět průdušek
- dušnost, kašel, který může být způsobený bronchiectázií (stav, při kterém dochází k abnormálnímu rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Pokud začnete trpět vytrvalým kašlem nebo dušností, promluvte si se svým lékařem.
- výpotek na plicích nebo v hrudníku
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

Další poruchy, jako jsou:

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

5. Jak přípravek Myclausen uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již neúčinkují. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myclausen obsahuje

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

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Mikrokryсталická celulóza, povidon (K-30), sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát

Potah tablety:

Polyvinylalkohol (částečně hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3000, mastek

Jak přípravek Myclausen vypadá a co obsahuje toto balení

Bílé kulaté potahované tablety.

Myclausen 500 mg potahované tablety jsou dostupné v blistrech z PVC/hliníku obsahujících 10 tablet.

Každá krabička obsahuje 50 nebo 150 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Německo

Výrobce

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Německo

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

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

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-1211

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Myclausen 250 mg, tvrdé tobolky mycophenolatum mofetilii

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Myclausen a k čemu se používá

Přípravek Myclausen obsahuje mykofenolát-mofetil.

- Ten patří do skupiny léků nazývaných „imunosupresiva“.

Přípravek Myclausen se používá k zabránění odloučení (rejekce) transplantovaného orgánu.

- Ledviny, srdce nebo játra.

Přípravek Myclausen se má používat společně s dalšími léky:

- cyklosporin a kortikosteroidy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Myclausen užívat

UPOZORNĚNÍ

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

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

Neužívejte přípravek Myclausen

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

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

Upozornění a opatření

Promluvte si přímo se svým lékařem před zahájením léčby přípravkem Myclausen:

- jste-li starší 65 let, protože můžete mít ve srovnání s mladšími pacienty vyšší riziko nežádoucích příhod, jako jsou některé virové infekce, krvácení do trávicího systému a plicní edém
- pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- pokud se Vám bezdůvodně tvoří modřiny nebo krvácíte
- pokud jste někdy měl(a) problém s trávicím ústrojím, jako je žaludeční vřed
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte, když Vy nebo Váš partner užíváte přípravek Myclausen.
- pokud máte dědičný enzymový deficit, jako je Leschův-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), promluvte si přímo se svým lékařem dříve, než u vás bude zahájena léčba přípravkem Myclausen.

Účinky slunečního záření

Přípravek Myclausen snižuje tělesnou obranyschopnost. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Omezte množství slunečního a UV záření, kterému jste vystaven(a). Udělejte to následujícím způsobem:

- nošením ochranného oblečení, které zakrývá i hlavu, krk, paže a nohy
- používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Děti

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 2 let, protože z dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti nelze určit doporučené dávkování pro tuto věkovou skupinu.

Další léčivé přípravky a přípravek Myclausen

Řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) jakékoli další léky. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných léčivých přípravků. To je proto, že přípravek Myclausen může ovlivňovat způsob, jakým ostatní léky účinkují. A rovněž ostatní léky mohou mít vliv na způsob, jakým účinkuje přípravek Myclausen.

Zejména pokud užíváte jakýkoli z následujících léčivých přípravků, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete užívat přípravek Myclausen:

- azathioprin nebo další léky, které potlačují imunitní systém (podávané po transplantaci orgánů)
- cholestyramin (užívá se k léčbě vysoké hladiny cholesterolu)
- rifampicin (antibiotikum užívané k prevenci a léčbě infekcí, jako je tuberkulóza (TBC))
- antacida nebo inhibitory protonové pumpy (užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení)
- léky vázající fosfáty (užívané osobami, které trpí chronickým selháním ledvin ke snížení množství fosfátů vstřebávaných do krve).
- antibiotika (užívaná k léčbě bakteriálních infekcí)
- isavukonazol (užívaný k léčbě plísňových a houbových infekcí)
- telmisartan (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)

Očkování

Pokud potřebujete být očkovan(a) (živou očkovací látkou) během užívání přípravku Myclausen, promluvte si nejprve se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař Vám poradí, jakou očkovací látkou můžete být očkovan(a).

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

Přípravek Myclausen s jídlem a pitím

Užití jídla nebo nápojů nemá žádný vliv na Vaši léčbu přípravkem Myclausen.

Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Myclausen

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

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

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

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

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

Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Myclausen

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

Pokud plánujete mít dítě, promluvte si s Vaším lékařem o potenciálních rizicích a alternativních léčbách.

Těhotenství a kojení

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

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

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Myclausen obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Myclausen užívá

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

Kolik užívat

Množství, které budete užívat, záleží na typu transplantace, kterou jste prodělal(a). Obvyklé dávky jsou shrnuty níže. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud je nutné bránit v odloučení transplantovaného orgánu.

Dávkování po transplantaci ledvin

Dospělí

- První dávka se podává do 3 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 8 tobolek (2 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 4 tobolky ráno a poté 4 tobolky večer.

Děti od 2 do 18 let

- Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte.
- Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě tělesné výšky a hmotnosti dítěte (velikosti povrchu těla měřené v metrech čtverečních nebo "m²"). Doporučená dávka je 600 mg/m² užívaná dvakrát denně.

Dávkování po transplantaci srdce

Dospělí

- První dávka se podává do 5 dnů po transplantaci.
- Denní dávka je 12 tobolek (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 6 tobolek ráno a poté 6 tobolek večer.

Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku Myclausen u dětských pacientů po transplantaci srdce.

Dávkování po transplantaci jater

Dospělí

- První dávka perorálního přípravku Myclausen Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy, až budete schopen(a) léky užívané ústy spolknout.
- Denní dávka je 12 tobolek (3 g léku) a užívá se ve 2 oddělených dávkách.
- Užíjte 6 tobolek ráno a poté 6 tobolek večer.

Děti

- Nejsou k dispozici žádné informace týkající se užití přípravku Myclausen u dětských pacientů po transplantaci jater.

Užívání Myclausen

- Tobolky polykejte vcelku a zapijte sklenicí vody.
- Tobolky nerozlamujte ani nedrťte.
- Neužívejte tobolky, které jsou rozbité nebo prasklé.

Dávejte pozor, aby se Vám žádný prášek z poškozené tobolky nedostal do očí nebo úst.

- Pokud k tomu přesto dojde, vypláchněte je velkým množstvím čisté vody.

Dávejte pozor, aby žádný prášek z poškozené tobolky nepřišel do kontaktu s kůží.

- Pokud k tomu přesto dojde, důkladně omyjte postiženou oblast mýdlem a vodou.

Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku Myclausen, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek přípravku Myclausen, než jste měl(a), poraďte se okamžitě se svým lékařem nebo jděte do nemocnice. Totéž udělejte, pokud někdo jiný náhodně užije Váš lék. Vezměte s sebou balení léku.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Myclausen

Zapomenete-li užít dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Myclausen

Nepřestávejte přípravek Myclausen užívat bez doporučení lékaře. Pokud léčbu ukončíte, může se zvýšit riziko odloučení transplantovaného orgánu.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to neprodleně svému lékaři – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo bolest v krku
- máte nevysvětlitelné modřiny nebo krvácení
- máte vyrážku, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, spolu s potížemi s dýcháním – je možné, že máte závažnou alergickou reakci na tento lék (jako je anafylaxe, angioedém).

Obvyklé problémy

Častěji se může vyskytnout průjem, snížení počtu bílých nebo červených krvinek, infekce a zvracení. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy ke kontrole možných změn:

- počtu krevních buněk nebo známek infekce.

U dětí může častěji než u dospělých dojít k výskytu některých nežádoucích účinků. Ty zahrnují průjem, infekci, úbytek bílých krvinek nebo úbytek červených krvinek.

Boj s infekcí

Přípravek Myclausen snižuje obranyschopnost těla. To je proto, aby se zabránilo odloučení transplantovaného orgánu. Výsledkem však je, že organismus zároveň není tak úspěšný v potlačování běžných infekcí. To znamená, že můžete snáze onemocnět infekčním onemocněním. Ta zahrnují infekce mozku, kůže, úst, žaludeční nebo střevní infekce, plicní infekce a infekce močového systému.

Rakovina lymfatických uzlin a kůže

Zcela ojediněle se může při léčbě přípravkem Myclausen stejně jako u pacientů užívajících přípravek Myclausen vyskytnout nádorové onemocnění lymfatických tkání a kůže, tak jako u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky této terapeutické skupiny (imunosupresiva).

Celkové nežádoucí účinky

Mohou se u Vás objevit celkové nežádoucí účinky, které ovlivňují tělo jako celek. Ty zahrnují závažné alergické reakce (jako jsou anafylaxe, angioedém), horečku, pocit výrazné únavy, poruchy spánku, bolesti (jako např. žaludku, hrudníku, kloubů nebo svalů), bolest hlavy, příznaky chřipky a otoky.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Poruchy kůže, jako jsou:

- akné, opary na rtech, pásový opar, zhrubění kůže, ztráta vlasů, vyrážky a svědění kůže.

Poruchy močového ústrojí, jako jsou:

- krev v moči.

Poruchy zažívacího systému a úst, jako jsou:

- otoky dásní a vředy v ústech
- zánět slinivky břišní, tlustého střeva nebo žaludku
- gastrointestinální poruchy (poruchy týkající se žaludku a střeva) včetně krvácení
- jaterní poruchy
- průjem, zácpa, pocit na zvracení, poruchy trávení, ztráta chuti k jídlu, nadýmání.

Poruchy nervového systému, jako jsou:

- pocit závratí, ospalost nebo necitlivost
- třes, svalové křeče, křeče
- pocit úzkosti nebo deprese, změny nálady nebo myšlení.

Poruchy srdce a krevních cév, jako jsou:

- změny krevního tlaku, zrychlený srdeční rytmus a rozšíření krevních cév.

Poruchy plic, jako jsou:

- zápal plic, zánět průdušek
- dušnost, kašel, který může být způsobený bronchiectázií (stav, při kterém dochází k abnormálnímu rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Pokud začnete trpět vytrvalým kašlem nebo dušností, promluvte si se svým lékařem
- výpotek na plicích nebo v hrudníku
- onemocnění vedlejších nosních dutin.

Další poruchy, jako jsou:

- pokles tělesné hmotnosti, dna, vysoká hladina krevního cukru, krvácení, tvorba modřin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**.

5. Jak přípravek Myclausen uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již neúčinkují. Tato opatření pomáhají chránit životní

prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myclausen obsahuje

Léčivou látkou je mykofenolát-mofetil. Jedna kapsle obsahuje 250 mg mykofenolát-mofetilu.

Pomocnými látkami jsou:

Obsah kapsle:

Předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát

Obal kapsle:

Želatina, oxid titaničitý (E 171)

Jak přípravek Myclausen vypadá a co obsahuje toto balení

Bílé podlouhlé tablety.

Myclausen 250 mg tablety jsou dostupné v blistrech z PVC/hliníku obsahujících 10 tobolek. Každá krabička obsahuje 100 nebo 300 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Německo

Výrobce

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Německo

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

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.,

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) mofetil-mykofenolátu, kyseliny mykofenolové byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o závažném průběhu onemocnění covid-19 z literatury a s ohledem na mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že kauzální souvislost mezi mofetil-mykofenolátem, kyselinou mykofenolovou a závažným průběhem onemocnění covid-19 je přinejmenším možná.

Výbor PRAC doporučil úpravu informací o přípravku národně a centralizovaně registrovaných léčivých přípravků obsahující mofetil-mykofenolát a kyselinu mykofenolovou odpovídajícím způsobem.

Skupina CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mofetil-mykofenolátu, kyseliny mykofenolové výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících mofetil-mykofenolát, kyseliny mykofenolové zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informaci o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.