

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myfepax 250 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Το σώμα του καψακίου είναι καραμελέ αδιαφανές, με τυπωμένο το «250» αξονικά με μαύρο μελάνι. Το πάμα του καψακίου είναι γαλάζιο αδιαφανές με τυπωμένο το «M» αξονικά με μαύρο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

*Χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού*

Ενήλικες

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

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 2 έως 18 ετών

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

Παιδιατρικός πληθυσμός < 2 ετών

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι περιορισμένα. Αυτά είναι ανεπαρκή για την υπόδειξη συνιστώμενης δοσολογίας, ως εκ

τούτου δεν συνιστάται η χρήση του προϊόντος σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

#### *Χρήση σε μεταμόσχευση καρδιάς*

##### *Ενήλικες*

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### *Χρήση σε μεταμόσχευση ήπατος*

##### *Ενήλικες*

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### *Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς*

##### *Ηλικιωμένοι*

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

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία*

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

##### *Αγωγή κατά τη διάρκεια επεισοδίων απόρριψη*

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

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

## Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη μυκοφαινόλη μοφετίλ, στο μυκοφαινόλικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Myfenax (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με Myfenax δεν θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, χωρίς να προσκομίζουν αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νεοπλάσματα

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

#### Λοιμώξεις

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Myfenax, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και λοιμώξεις από πρωτόζωα), θανατηφόρες λοιμώξεις, και σηψαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτού του είδους τις λοιμώξεις περιλαμβάνονται η επανενεργοποίηση λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης, όπως είναι η επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, και οι λοιμώξεις που προκαλούνται από θηλωματοϊούς (σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια, σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)). Περιστατικά ηπατίτιδας λόγω επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β ή της ηπατίτιδας C έχουν αναφερθεί σε ασθενείς-φορείς υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνά συνδεδεμένες με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή με νευρολογικά συμπτώματα.

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

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

### Αίμα και ανοσοποιητικό σύστημα

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

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

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

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

### Γαστρεντερικό

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

Το Myfenax είναι ένας αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης

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

### Αλληλεπιδράσεις

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

Συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται η μυκοφαινολάτη μοφετίλ ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη, διότι μια τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί.

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

### Τερατογόνες επιδράσεις

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

### Αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6)

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

Για οδηγίες αντισύλληψης για τους άνδρες βλ.παράγραφο 4.6.

### Εκπαιδευτικά υλικά

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

### Επιπρόσθετες προφυλάξεις

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

### Έκδοχο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Ακυκλοβίρη

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

### Αντιόξινα και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)

Μειωμένη έκθεση σε MPA έχει παρατηρηθεί όταν αντιόξινα, όπως υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου, και PPIs, που περιλαμβάνουν λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη, χορηγήθηκαν με μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Όταν συνέκριναν τα ποσοστά της απόρριψης μοσχεύματος ή τα ποσοστά της απώλειας μοσχεύματος, μεταξύ των ασθενών με μυκοφαινολάτη μοφετίλ που λάμβαναν PPIs έναντι ασθενών με μυκοφαινολάτη μοφετίλ που δεν λάμβαναν PPIs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν επέκταση αυτού του ευρήματος σε όλα τα αντιόξινα, διότι η μείωση της έκθεσης όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου είναι σημαντικά μικρότερη από ότι όταν το μυκοφαινολάτης μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με PPIs.

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

### Χολεστυραμίνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1,5 g μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε φυσιολογικά υγιή άτομα, τα

οποία προηγουμένως είχαν ακολουθήσει αγωγή με 4 g χολεστυραμίνης τρεις φορές την ημέρα για 4 ημέρες, υπήρξε μία κατά 40% μείωση της AUC του MPA (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας της πιθανότητας μείωσης της αποτελεσματικότητας της μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

#### Κυκλοσπορίνη Α

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

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

#### *Σιπροφλοξασίνη ή αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ*

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

#### *Νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη*

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

#### *Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη*

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του MPA.

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

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

#### *Ισαβουκοναζόλη*

Μία αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> του MPA κατά 35% παρατηρήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση της ισαβουκοναζόλης.

#### Τελμισαρτάνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση τελμισαρτάνης και μυκοφαινολάτης μοφετίλ οδήγησε σε περίπου 30% μείωση των συγκεντρώσεων του MPA. Η τελμισαρτάνη αλλάζει την απομάκρυνση του MPA ενισχύοντας την έκφραση του PPAR γάμμα (ενεργοποιημένος υποδοχέας-γάμμα υπεροξειδωστικού πολλαπλασιαστή), ο οποίος με τη σειρά του οδηγεί σε ενισχυμένη έκφραση και δραστηριότητα του UGT1A9. Κατά τη σύγκριση των ποσοστών απόρριψης μοσχεύματος, των ποσοστών απώλειας



μοσχεύματος ή των προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων ανάμεσα στους ασθενείς της μυκοφαινολάτης μοφετίλ με και χωρίς ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή τελμισαρτάνης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικές συνέπειες στις φαρμακοκινητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

#### Γκανσικλοβίρη

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

#### Από στόματος αντισυλληπτικά

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

#### Ριφαμπικίνη

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

#### Σεβελαμέρη

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

#### Τακρόλιμους

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

#### Εμβόλια από ζώντες οργανισμούς

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Πιθανές αλληλεπιδράσεις

Ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης και μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε πιθήκους αυξάνει στο τριπλάσιο την  $AUC$  του MPA στο πλάσμα. Επομένως, άλλες ουσίες που είναι γνωστό ότι υφίστανται νεφρική σωληναριακή απέκκριση μπορεί να ανταγωνίζονται με το MPA, και ως εκ

τούτου να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του MPAG ή της άλλης ουσίας που υφίσταται σωληναριακή απέκκριση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

##### Κύηση

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

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

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

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

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

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

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

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για τις ακόλουθες δυσπλασίες:

- Μικροφθαλμία,
- Συγγενής κύστη χοριοειδούς πλέγματος,
- Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος,
- Αγενεσία του οσφρητικού νεύρου.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Έχει καταδειχθεί ότι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία αυτή απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ στα θηλάζοντα βρέφη, το Myfenax αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Άνδρες

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

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

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα εκτιμώμενο σύνολο 1557 ασθενών έλαβαν μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια πέντε κλινικών δοκιμών για την πρόληψη της οξείας απόρριψης οργάνων. Από αυτούς, 991 συμπεριλήφθηκαν στις τρεις νεφρικές μελέτες, 277 συμπεριλήφθηκαν σε μία ηπατική μελέτη και 289 συμπεριλήφθηκαν σε μία καρδιακή μελέτη. Η αζαθειοπρίνη ήταν ο συγκριτικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε στην ηπατική και την καρδιακή μελέτη και σε δύο από τις νεφρικές μελέτες, ενώ η άλλη νεφρική μελέτη ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς σε όλα τα σκέλη της μελέτης έλαβαν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Το είδος ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία της μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι παρόμοιο εκείνων που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, καρδιάς και ήπατος.

Διάρροια, λευκοπενία, σήψη και έμετος ήταν ανάμεσα στις πιο συχνές και/ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για υψηλότερη συχνότητα ορισμένων τύπων λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

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

**Πίνακας 1 Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)  Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Μεταμόσχευση νεφρού n = 991	Μεταμόσχευση ήπατος n = 277	Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Βακτηριακές λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μυκητιασικές λοιμώξεις	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις από πρωτόζωα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ιογενείς λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>			
Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νεόπλασμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Καρκίνος δέρματος	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εκχύμωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοκύττωση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψευδολέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Οξέωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπερχοληστερολαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερλιπιδαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπασβεστιαίμια	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υποφωσφοραιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Ουρική αρθρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Συγχυτική κατάσταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κατάθλιψη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διέγερση	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Άγχος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σκέψη μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπέρταση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Παραισθησία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπνηλία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Τρόμος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σπασμός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
Ταχυκαρδία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπόταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκίλη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αγγειοδιαστολή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Βρογχεκτασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονική ίνωση	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κολίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οισοφαγίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερυγή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ελκος του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερπλασία των ούλων	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ειλεός			
Εξέλκωση του στόματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
Στοματίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπογαμμασφαιριναιμία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατίτιδα	Συχνές	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ίκτερος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Ακμή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	Συχνές	Συχνές	Συχνές

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
Εξάνθημα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτροφία δέρματος	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Μυική αδυναμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αιματουρία	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Εξασθένιση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ρίγη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κήλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές



<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>  <b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
Αίσθημα κακουχίας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Άλγος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Σημείωση: 991 (2 g / 3 g μυκοφαινολάτης μοφετίλ ημερησίως), 289 (3 g μυκοφαινολάτης μοφετίλ ημερησίως) και 277 (2 g IV / 3 g από του στόματος μυκοφαινολάτης μοφετίλ ημερησίως) ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε μελέτες Φάσης III για την πρόληψη της απόρριψης σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση, αντίστοιχα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Κακοήθειες*

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

##### *Λοιμώξεις*

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

Περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό BK νεφροπάθειας όπως επίσης και περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό JC προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

##### *Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος*

Οι κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης της λευκοπενίας, της αναιμίας, της θρομβοπενίας και της πανκυτταροπενίας, είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ και μπορεί να οδηγήσουν ή να συμβάλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων και αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.4). Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί. Επομένως, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν

αναφερθεί περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας και ανεπάρκειας του μυελού των οστών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Περιπτώσεις αμιγούς ευθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινόλη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις ανώμαλης μορφολογίας των ουδετερόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της επίκτητης ανωμαλίας Pelger-Huet, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με μυκοφαινόλη μοφετίλ. Αυτές οι αλλαγές δεν σχετίζονται με διαταραγμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να υποδείξουν μια «αριστερή στροφή» στην ωρίμανση των ουδετερόφιλων στις αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες μπορεί εσφαλμένα να ερμηνευτούν ως σημάδι λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπως εκείνοι που λαμβάνουν μυκοφαινόλη μοφετίλ.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

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

#### *Υπερευαισθησία*

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

#### *Καταστάσεις της κήσης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου*

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

#### *Συγγενείς διαταραχές*

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

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

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

#### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

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

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

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

### Ειδικό πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια κλινική μελέτη επί 92 παιδιατρικών ασθενών ηλικίας από 2 έως 18 ετών στους οποίους χορηγούνταν από στόματος 600 mg/m<sup>2</sup> μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα, το είδος και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικώς παρόμοια προς εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν 1 g μυκοφαινόλης μοφετίλ δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο,

τα ακόλουθα σχετιζόμενα με τη θεραπεία, ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν συχνότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες: διάρροια, σιψαιμία, λευκοπενία, αναιμία και λοίμωξη.

#### Ηλικιωμένοι

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04A A06

#### Μηχανισμός δράσης

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

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας, παρατηρούνται συνήθως δευτερογενείς αυξήσεις της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα σε περίπου 6-12 ώρες μετά τη δόση. Μία μείωση της AUC του MPA της τάξης του 40% περίπου, σχετίζεται με τη συγχορήγηση χολεστυραμίνης (4 g τρεις φορές την ημέρα), γεγονός που αποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσό εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας. Σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις, το MPA δεσμεύεται σε ποσοστό 97% με τη λευκοματίνη του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

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

Σε κλινικώς απαντώμενες συγκεντρώσεις, τα MPA και MPAG δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις MPAG στο πλάσμα (> 100 µg/ml), απομακρύνονται μικρές ποσότητες MPAG. Παρεμβαλλόμενες στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου, οι ουσίες που δεσμεύουν το χολικό οξύ, όπως είναι η χολεστυραμίνη, μειώνουν την AUC του MPA (βλ. παράγραφο 4.9).

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

Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση, και κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (< 40 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), οι μέσες τιμές της AUC του MPA ήταν περίπου 30% χαμηλότερες και της  $C_{max}$  περίπου 40% χαμηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν κατά την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (3-6 μήνες μετά).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μελέτη εφάπαξ δόσης (6 άτομα ανά ομάδα), η μέση τιμή της AUC του MPA στο πλάσμα που παρατηρήθηκε σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ήταν 28-75% υψηλότερη σε σχέση με τις μέσες τιμές που παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά υγιή άτομα ή σε άτομα με μικρότερου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση τιμή της AUC του MPAG κατά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν 3-6 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απ' ό,τι σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε φυσιολογικά υγιή άτομα, σύμφωνα με τη γνωστή νεφρική απέκκριση του MPAG. Πολλαπλές δόσεις της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

### *Επιβραδυσμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος*

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

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική της μυκοφαινολάτης μοφετίλ και των μεταβολιτών της δε βρέθηκε να μεταβάλλεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών) όταν συγκρίθηκε με νεότερους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

### *Ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντισυλληπτικά*

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

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Η μυκοφαινόλη μοφετίλ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων, σε από στόματος χορηγούμενες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση σ' αυτή τη δόση αντιπροσωπεύει 2-3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και 1,3-2 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μία μελέτη για τη γονιμότητα των θηλυκών και την αναπαραγωγή που διεξήχθη σε επίμυς, από στόματος χορηγούμενες δόσεις των 4,5 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και του υδροκεφάλου) στην πρώτη γενεά απογόνων, απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση ήταν περίπου 0,5 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Καμία επίδραση επί της γονιμότητας ή των παραμέτρων αναπαραγωγής δεν ήταν εμφανής στις μητέρες των ζώων, ή στην επακόλουθη γενιά.

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

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### Περιεχόμενο καψακίου

Προξελατινοποιημένο άμυλο (αραβοσίτου)

Ποβιδόνη K-30

Διασταυρούμενη καρμελλόζη νατριούχος

Μαγνήσιο στεατικό

### Κέλυφος καψακίου

#### *Πώμα*

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Ζελατίνη

#### *Σώμα*

Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Ζελατίνη

Μελάνι μαύρο που περιέχει: κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη και καλίου υδροξειδίο.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανείς κυψέλες PVC/PVdC-αλουμινίου

Συσκευασίες των 100, 300 ή 100 x 1 και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 300 (3 συσκευασίες των 100) καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/438/001 (100 καψάκια)

EU/1/07/438/002 (300 καψάκια)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 καψάκια)

EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) καψάκια)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2008

Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο)

Ανοιχτό πορφυρό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σχήματος οβάλ, με τυπωμένο το "M500" στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Δοσολογία

##### *Χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού*

##### Ενήλικες

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 2 έως 18 ετών

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

##### Παιδιατρικός πληθυσμός < 2 ετών

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

##### *Χρήση σε μεταμόσχευση καρδιάς*

#### Ενήλικες

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### *Χρήση σε μεταμόσχευση ήπατος*

#### Ενήλικες

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### *Χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς*

#### Ηλικιωμένοι

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

#### Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Αγωγή κατά τη διάρκεια επεισοδίων απόρριψης

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Myfenax (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η θεραπεία με Myfenax δεν θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, χωρίς να προσκομίζουν αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης, προκειμένου να αποκλειστεί η ακούσια χρήση στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Myfenax δεν θα πρέπει να δίνεται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Νεοπλάσματα

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

#### Λοιμώξεις

Οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Myfenax, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και λοιμώξεις από πρωτόζωα), θανατηφόρες λοιμώξεις, και σηψαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτού του είδους τις λοιμώξεις περιλαμβάνονται η επανενεργοποίηση λανθάνουσας ιογενούς λοίμωξης, όπως είναι η επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C, και οι λοιμώξεις που προκαλούνται από θηλωματοϊούς (σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια, σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊόσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)). Περιστατικά ηπατίτιδας λόγω επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C έχουν αναφερθεί σε ασθενείς-φορείς υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνά συνδεδεμένες με υψηλό συνολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή με νευρολογικά συμπτώματα.

Υπήρξαν αναφορές υπογαμμασφαιριναιμίας συσχετιζόμενης με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν μυκοφαινολάτη μοφετίλ σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Σε ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις η μετάβαση από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ σε ένα εναλλακτικό ανοσοκατασταλτικό είχε ως αποτέλεσμα τα επίπεδα IgG στον ορό να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές. Οι ασθενείς υπό μυκοφαινολάτη μοφετίλ που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις θα

πρέπει να μετρούν τις ανοσοσφαιρίνες στον ορό τους. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης, κλινικά σχετιζόμενης υπογαμμασφαιριναιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται καταλληλή κλινική ενέργεια, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχυρές κυτταροστατικές επιδράσεις που μπορεί να έχει το μυκοφαινολικό οξύ στα T- και B-λεμφοκύτταρα.

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

### Αίμα και ανοσοποιητικό σύστημα

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

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

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

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

### Γαστρεντερικό

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

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

### Αλληλεπιδράσεις

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

Συνιστάται ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται η μυκοφαινολάτη μοφετίλ ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη, διότι μια τέτοια ταυτόχρονη χορήγηση δεν έχει μελετηθεί.

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

### Τερατογόνες επιδράσεις

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

### Αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6)

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

Για οδηγίες αντισύλληψης για τους άνδρες βλ.παράγραφο 4.6.

### Εκπαιδευτικά υλικά

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

#### Επιπρόσθετες προφυλάξεις

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

#### Έκδοχο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Ακυκλοβίρη

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

#### Αντιόξινα και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)

Μειωμένη έκθεση σε MPA έχει παρατηρηθεί όταν αντιόξινα, όπως υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου, και PPIs, που περιλαμβάνουν λανσοπραζόλη και παντοπραζόλη, χορηγήθηκαν με μυκοφαινόλη μοφετίλ. Όταν συνέκριναν τα ποσοστά της απόρριψης μοσχεύματος ή τα ποσοστά της απώλειας μοσχεύματος, μεταξύ των ασθενών με μυκοφαινόλη μοφετίλ που λάμβαναν PPIs έναντι ασθενών με μυκοφαινόλη μοφετίλ που δεν λάμβαναν PPIs, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν επέκταση αυτού του ευρήματος σε όλα τα αντιόξινα, διότι η μείωση της έκθεσης όταν το μυκοφαινόλη μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με υδροξείδια μαγνησίου και αργιλίου είναι σημαντικά μικρότερη από ότι όταν το μυκοφαινόλη μοφετίλ συγχωρηγήθηκε με PPIs.

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

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία, εξαιτίας της πιθανότητας να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μυκοφαινόλης μοφετίλ.

#### Χολεστυραμίνη

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

### Κυκλοσπορίνη Α

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

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

#### *Σιπροφλοξασίνη ή αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ*

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

#### *Νορφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη*

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

#### *Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη*

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα του MPA.

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

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

#### *Ισαβουκοναζόλη*

Μία αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> του MPA κατά 35% παρατηρήθηκε με την ταυτόχρονη χορήγηση της ισαβουκοναζόλης.

#### Τελμισαρτάνη

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

### Γκανσικλοβίρη

Με βάση τα αποτελέσματα μιας μελέτης χορήγησης εφάπαξ δόσης από στόματος μυκοφαινόλης μοφετίλ και ενδοφλέβιας γκανσικλοβίρης στις συνιστώμενες δόσεις και των γνωστών επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της μυκοφαινόλης μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.2) και της γκανσικλοβίρης, αναμένεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο παραγόντων (που ανταγωνίζονται για τους μηχανισμούς της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης) θα έχει σαν αποτέλεσμα αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της MPAG και της γκανσικλοβίρης. Δεν αναμένεται σημαντική τροποποίηση στη φαρμακοκινητική του MPA και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Myfenax. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα μυκοφαινόλη μοφετίλ και γκανσικλοβίρη ή προφάρμακά της, π.χ. βαλγκανσικλοβίρη, οι συστάσεις για τη δόση της γκανσικλοβίρης θα πρέπει να τηρούνται και οι ασθενείς να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### Από στόματος αντισυλληπτικά

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των από στόματος αντισυλληπτικών δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση μυκοφαινόλης μοφετίλ (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

#### Ριφαμπικίνη

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

#### Σεβελαμέρη

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

#### Τακρόλιμους

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

#### Εμβόλια από ζώντες οργανισμούς

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Πιθανές αλληλεπιδράσεις

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

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**



## Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

## Κύηση

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

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

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

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

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

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

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

- Συγγενής καρδιοπάθεια όπως ελλείμματα του μεσοκολπικού και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,
- Δυσπλασίες των δακτύλων (π.χ. πολυδακτυλία, συνδακτυλία),
- Τραχειο-οισοφαγικές δυσπλασίες (π.χ. οισοφαγική ατρησία),
- Δυσπλασίες του νευρικού συστήματος όπως δισχιδής ράχη,
- Ανωμαλίες των νεφρών

Επιπρόσθετα, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για τις ακόλουθες δυσπλασίες:

- Μικροφθαλμία,
- Συγγενής κύστη χοριοειδούς πλέγματος,
- Αγενεσία του διαφανούς διαφράγματος,
- Αγενεσία του οσφρητικού νεύρου.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### Θηλασμός

Έχει καταδειχθεί ότι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ απεκκρίνεται στο γάλα επίμυων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η ουσία αυτή απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ στα θηλάζοντα βρέφη, το Myfenax αντενδείκνυται σε μητέρες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Άνδρες

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

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

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα εκτιμώμενο σύνολο 1557 ασθενών έλαβαν μυκοφαινολάτη μοφετίλ κατά τη διάρκεια πέντε κλινικών δοκιμών για την πρόληψη της οξείας απόρριψης οργάνων. Από αυτούς, 991 συμπεριλήφθηκαν στις τρεις νεφρικές μελέτες, 277 συμπεριλήφθηκαν σε μία ηπατική μελέτη και 289 συμπεριλήφθηκαν σε μία καρδιακή μελέτη. Η αζαθειοπρίνη ήταν ο συγκριτικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε στην ηπατική και την καρδιακή μελέτη και σε δύο από τις νεφρικές μελέτες, ενώ η άλλη νεφρική μελέτη ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς σε όλα τα σκέλη της μελέτης έλαβαν επίσης κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Το είδος ανεπιθύμητων ενεργειών που

αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία της μυκοφαινολάτης μοφετίλ είναι παρόμοιο εκείνων που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, καρδιάς και ήπατος.

Διάρροια, λευκοπενία, σήψη και έμετος ήταν ανάμεσα στις πιο συχνές και/ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για υψηλότερη συχνότητα ορισμένων τύπων λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

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

**Πίνακας 1 Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
	Συχνότητα	Συχνότητα	Συχνότητα
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Βακτηριακές λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μυκητιασικές λοιμώξεις	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις από πρωτόζωα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ιογενείς λοιμώξεις	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>			
Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Λέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Νεόπλασμα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Καρκίνος δέρματος	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ανεπάρκεια του μυελού των οστών	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εκχύμωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
Λευκοκύττωση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λευκοπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πανκυτταροπενία	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψευδολέμφωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Οξέωση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπερχοληστερολαιμία	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπεργλυκαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερλιπιδαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Υπασβεστιαίμια	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπομαγνησιαίμια	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υποφωσφοραιμία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Υπερουριχαιμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Ουρική αρθρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Συγχυτική κατάσταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κατάθλιψη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αϋπνία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διέγερση	Όχι συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Άγχος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σκέψη μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Ζάλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπέρταση	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Παραίσθησία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπνηλία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Τρόμος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Σπασμός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσγευσία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Ταχυκαρδία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπόταση	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λεμφοκίλη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Φλεβική θρόμβωση	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αγγειοδιαστολή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Βρογχεκτασία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάμεση πνευμονοπάθεια	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πνευμονική ίνωση	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Διάταση της κοιλίας	Συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κολίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οισοφαγίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερυγή	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Γαστρίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ελκος του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπερπλασία των ούλων	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ειλεός	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξέλκωση του στόματος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Στοματίτιδα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Υπογαμμασφαιριναιμία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (MedDRA)</b>	<b>Μεταμόσχευση νεφρού n = 991</b>	<b>Μεταμόσχευση ήπατος n = 277</b>	<b>Μεταμόσχευση καρδιάς n = 289</b>
<b>Κατηγορία/ οργανικό σύστημα</b>			
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ηπατίτιδα	Συχνές	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ίκτερος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Ακμή	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Υπερτροφία δέρματος	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Αρθραλγία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Μυική αδυναμία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ουρία αίματος αυξημένη	Όχι συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αιματουρία	Πολύ συχνές	Συχνές	Συχνές
Νεφρική δυσλειτουργία	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Εξασθένιση	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ρίγη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Οίδημα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κήλη	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αίσθημα κακουχίας	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Άλγος	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Πυρεξία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Σημείωση: 991 (2 g / 3 g μυκοφαινόλης μοφετίλ ημερησίως), 289 (3 g μυκοφαινόλης μοφετίλ ημερησίως) και 277 (2 g IV / 3 g από του στόματος μυκοφαινόλης μοφετίλ ημερησίως) ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε μελέτες Φάσης III για την πρόληψη της απόρριψης σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση, αντίστοιχα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Κακοήθειες*

Ασθενείς που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες χρησιμοποιώντας συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένης της

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

#### *Λοιμώξεις*

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

Περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό BK νεφροπάθειας όπως επίσης και περιπτώσεις σχετιζόμενης με τον ιό JC προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της μυκοφαινολάτης μοφετίλ.

#### *Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος*

Οι κυτταροπενίες, συμπεριλαμβανομένης της λευκοπενίας, της αναιμίας, της θρομβοπενίας και της πανκυτταροπενίας, είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μυκοφαινολάτη μοφετίλ και μπορεί να οδηγήσουν ή να συμβάλουν στην εμφάνιση λοιμώξεων και αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.4). Ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί. Επομένως, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας και ανεπάρκειας του μυελού των οστών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Περιπτώσεις αμιγούς ευθροκυτταρικής μυελικής απλασίας (PRCA) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μυκοφαινολάτη μοφετίλ (βλ. παράγραφο 4.4). Μεμονωμένες περιπτώσεις ανώμαλης μορφολογίας των ουδετερόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της επίκτητης ανωμαλίας Pelger-Huet, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Αυτές οι αλλαγές δε σχετίζονται με διαταραγμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να υποδείξουν μια «αριστερή στροφή» στην ωρίμανση των ουδετερόφιλων στις αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες μπορεί εσφαλμένα να ερμηνευτούν ως σημάδι λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όπως εκείνοι που λαμβάνουν μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

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

#### *Υπερευαισθησία*

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

#### *Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτόματων αποβολών σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο, βλ. παράγραφο 4.6.

#### *Συγγενείς διαταραχές*

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

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

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

#### *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

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

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

##### *Ηλικιωμένοι*

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

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

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



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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04A A06

#### Μηχανισμός δράσης

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

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας, παρατηρούνται συνήθως δευτερογενείς αυξήσεις της συγκέντρωσης του MPA στο πλάσμα σε περίπου 6-12 ώρες μετά τη δόση. Μία μείωση της AUC του MPA της τάξης του 40% περίπου, σχετίζεται με τη συγχορήγηση χολεστυραμίνης (4 g τρεις φορές την ημέρα), γεγονός που αποδεικνύει ότι υπάρχει ένα σημαντικό ποσό εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας. Σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις, το MPA δεσμεύεται σε ποσοστό 97% με τη λευκοματίνη του πλάσματος.

#### Βιομετασχηματισμός

Το MPA μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονική μεταφοράση (ισομορφή UGT1A9) προς σχηματισμό ανενεργού φαινολικού γλυκουρονιδίου του MPA (MPAG). *In vivo*, το MPAG μετατρέπεται πίσω σε ελεύθερο MPA μέσω της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας. Σχηματίζεται,

επίσης, έλασσον ακυλο-γλουκουρονίδιο (AcMPAG). Το AcMPAG είναι φαρμακολογικά ενεργό και πιθανολογείται ότι ευθύνεται για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του MMF (διάρροια, λευκοπενία).

### Αποβολή

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

Σε κλινικώς απαντώμενες συγκεντρώσεις, τα MPA και MPAG δεν απομακρύνονται με αιμοδιαπίδυση. Ωστόσο, σε υψηλές συγκεντρώσεις MPAG στο πλάσμα (> 100 µg/ml), απομακρύνονται μικρές ποσότητες MPAG. Παρεμβαλλόμενες στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του φαρμάκου, οι ουσίες που δεσμεύουν το χολικό οξύ, όπως είναι η χολεστυραμίνη, μειώνουν την AUC του MPA (βλ. παράγραφο 4.9).

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

Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε νεφρική, καρδιακή και ηπατική μεταμόσχευση, και κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (< 40 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση), οι μέσες τιμές της AUC του MPA ήταν περίπου 30% χαμηλότερες και της C<sub>max</sub> περίπου 40% χαμηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν κατά την όψιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση (3-6 μήνες μετά).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μελέτη εφάπαξ δόσης (6 άτομα ανά ομάδα), η μέση τιμή της AUC του MPA στο πλάσμα που παρατηρήθηκε σε άτομα με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ήταν 28-75% υψηλότερη σε σχέση με τις μέσες τιμές που παρατηρήθηκαν σε φυσιολογικά υγιή άτομα ή σε άτομα με μικρότερου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση τιμή της AUC του MPAG κατά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν 3-6 φορές υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, απ' ό,τι σε άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ή σε φυσιολογικά υγιή άτομα, σύμφωνα με τη γνωστή νεφρική απέκκριση του MPAG. Πολλαπλές δόσεις της μυκοφαινολάτης μοφετίλ σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς ή ήπατος.

#### *Επιβραδυμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος*

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

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε εθελοντές με αλκοολική κίρρωση, οι ηπατικές διαδικασίες γλυκουρονικής σύζευξης του MPA παρέμειναν σχετικά ανεπηρέαστες από την παρεγχυματική ηπατική νόσο. Οι επιδράσεις της ηπατικής

νόσου στη διαδικασία αυτή πιθανώς εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη νόσο. Ωστόσο, ηπατική νόσος που προξενεί κυρίως χολική βλάβη, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, μπορεί να επιδείξει ή διαφορετική επίδραση.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική της μυκοφαινολάτης μοφετίλ και των μεταβολιτών της δε βρέθηκε να μεταβάλεται στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών) όταν συγκρίθηκε με νεότερους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

#### *Ασθενείς που λαμβάνουν από στόματος αντισυλληπτικά*

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

Η μυκοφαινολάτη μοφετίλ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων, σε από στόματος χορηγούμενες δόσεις έως και 20 mg/kg/ημέρα. Η συστηματική έκθεση σ' αυτή τη δόση αντιπροσωπεύει 2-3 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και 1,3-2 φορές την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μία μελέτη για τη γονιμότητα των θηλυκών και την αναπαραγωγή που διεξήχθη σε επίμυς, από στόματος χορηγούμενες δόσεις των 4,5 mg/kg/ημέρα προκάλεσαν δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων της ανοφθαλμίας, της αγναθίας και του υδροκεφάλου) στην πρώτη γενεά απογόνων, απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Η συστηματική έκθεση σε αυτή τη δόση ήταν περίπου 0,5 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 2 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν

υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και περίπου 0,3 φορές της κλινικής έκθεσης στη συνιστώμενη κλινική δόση των 3 g/ημέρα για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Καμία επίδραση επί της γονιμότητας ή των παραμέτρων αναπαραγωγής δεν ήταν εμφανής στις μητέρες των ζώων, ή στην επακόλουθη γενιά.

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη K-30

Μαγνήσιο στεατικό

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

#### Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (HPMC 2910)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 400)

Τάλκης

Λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανείς κυψέλες PVC/PVdC- αλουμινίου

Συσκευασίες των 50, 100, 150, 50 x 1 ή 100 x 1 και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (3 συσκευασίες των 50) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2008  
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2012

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

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

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

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

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο να εξασφαλίσει ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς είναι ενήμεροι για την τερατογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση, την ανάγκη για δοκιμασίες κήσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Myfenax, τις

απαιτήσεις αντισύλληψης τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες ασθενείς και για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myfenax.

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

- Εκπαιδευτικό υλικό για γιατρό
- Ενημερωτικό πακέτο για ασθενή

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

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

Το ενημερωτικό πακέτο για ασθενή θα πρέπει να περιέχει:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Οδηγό για ασθενείς

Τα εκπαιδευτικά υλικά θα πρέπει να περιέχουν τα εξής βασικά στοιχεία:

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

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



συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών της χρονικής διάρκειας κατά την οποία πρέπει να συνεχίζεται η αντισύλληψη μετά από το τέλος της θεραπείας.

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

Συμβουλές για ότι οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της μυκοφαινολάτης. Επιπλέον, οι άνδρες δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 90 ημέρες μετά από τη διακοπή της μυκοφαινολάτης.

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

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 250 mg σκληρά καψάκια  
myscophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg mysophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 καψάκια  
300 καψάκια  
100 x 1 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα καψάκια Myfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μην ανοίγετε ή μη συνθλίβετε τα καψάκια και μην εισπνέετε την κόνη που βρίσκεται μέσα στο καψάκιο και αποφύγετε την επαφή της με το δέρμα σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 250 mg καψάκια

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 250 mg σκληρά καψάκια  
mycophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg mycophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσκευασία: 300 (3 συσκευασίες των 100) καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα καψάκια Myfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μην ανοίγετε ή μη συνθλίβετε τα καψάκια και μην εισπνέετε την κόνη που βρίσκεται μέσα στο καψάκιο και αποφύγετε την επαφή της με το δέρμα σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/438/009 300 καψάκια (3 συσκευασίες των 100)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 250 mg καψάκια

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 250 mg σκληρά καψάκια  
myscophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg myscophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

100 καψάκια  
Στοιχείο πολυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα καψάκια Myfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μην ανοίγετε ή μη συνθλίβετε τα καψάκια και μην εισπνέετε την κόνη που βρίσκεται μέσα στο καψάκιο και αποφύγετε την επαφή της με το δέρμα σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/438/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 250 mg καψάκια

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

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

**ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 250 mg σκληρά καψάκια  
mycophenolate mofetil

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Μυfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
mycophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg mycophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

50 δισκία  
100 δισκία  
150 δισκία  
50 x 1 δισκία  
100 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Μυfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μη συνθλίβετε τα δισκία.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟΥ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
mycophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg mycophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 150 (3 συσκευασίες των 50) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Myfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μη συνθλίβετε τα δισκία.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/438/010 150 δισκία (3 συσκευασίες των 50)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
mycophenolate mofetil

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg mycophenolate mofetil.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

50 δισκία  
Στοιχείο πολυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Myfenax πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.  
Μη συνθλίβετε τα δισκία.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/438/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



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

**ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
mycophenolate mofetil

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Myfenax 250 mg σκληρά καψάκια mycophenolate mofetil

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

#### 1. Τι είναι το Myfenax και ποια είναι η χρήση του

Το Myfenax είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή της ανοσοποιητικής δραστηριότητας.

Η δραστική ουσία σε αυτό το φάρμακο ονομάζεται μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Το Myfenax χρησιμοποιείται για να εμποδίσει την απόρριψη μεταμοσχευμένου νεφρού, καρδιάς ή ήπατος από τον οργανισμό σας. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με παρόμοια δράση (π.χ. κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή).

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Myfenax

##### ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

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

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

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

##### Μην πάρετε το Myfenax,

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν έχετε προσκομίσει ένα αρνητικό τεστ κύησης πριν από την πρώτη συνταγογράφηση του φαρμάκου σας, καθώς η μυκοφαινόλη προκαλεί γενετικές ανωμαλίες και εμβρυικό θάνατο.
- εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.
- εάν δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός).σε περίπτωση που θηλάζετε.

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

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης (π.χ. πυρετό, ερεθισμένο λαιμό), μη αναμενόμενο μώλωπα και/ή αιμορραγία.
- εάν έχετε τώρα ή είχατε ποτέ προβλήματα με το πεπτικό σας σύστημα, π.χ. έλκη στομάχου.
- εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μείνετε έγκυος την περίοδο που εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε Myfenax.

Το Myfenax μειώνει το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού σας. Εξαιτίας αυτού, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτύξετε καρκίνο του δέρματος. Συνεπώς θα πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στο ηλιακό και στο υπεριώδες (UV) φως φορώντας κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας.

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

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Myfenax χρησιμοποιείται σε παιδιά και έφηβους (ηλικίας 2 έως 18 ετών) για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένου νεφρού από τον οργανισμό.

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και έφηβους (ηλικίας 2 έως 18 ετών) για καρδιακή ή ηπατική μεταμόσχευση.

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται καθόλου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Myfenax**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν η απάντηση σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ερωτήσεις είναι “ναι”, συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Myfenax

- Παίρνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει: αζαθειοπρίνη ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (που μερικές φορές δίδονται στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση),
  - χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών με υψηλά επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα τους),
  - ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό),
  - αντιόξινα ή αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (χρησιμοποιούνται για τα προβλήματα οξέων του στομάχου σας, όπως η δυσπεψία),
  - δεσμευτικά των φωσφορικών (χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια για να μειωθεί η απορρόφηση των φωσφορικών),
  - αντιβιοτικά - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,
  - ισαβουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων,
  - τελμισαρτάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης
  - ή άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς συνταγή) για τα οποία δεν είναι ενημερωμένος ο γιατρός σας;
- Μήπως χρειάζεται να εμβολιαστείτε (εμβόλια από ζώντες οργανισμούς); Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποδείξει ποιο είναι το κατάλληλο εμβόλιο για εσάς.

### **Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός**

### **Αντισύλληψη σε γυναίκες που παίρνουν Myfenax**

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

- Πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Myfenax
- Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της θεραπείας σας με Myfenax
- Για 6 εβδομάδες αφού σταματήσετε να λαμβάνετε Myfenax

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

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

### **Αντισύλληψη σε άνδρες που παίρνουν Myfenax**

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

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

### **Κύηση και θηλασμός**

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

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

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

### **Κύηση**

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

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

#### Θηλασμός

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

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

#### **Το Myfenax περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Myfenax**

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

Η θεραπεία σας θα ξεκινήσει και θα παρακολουθείται από έναν γιατρό ειδικευμένο στις μεταμόσχευσεις.

Ο συνηθισμένος τρόπος για να πάρει κανείς το Myfenax έχει ως ακολούθως:

#### **Μεταμόσχευση νεφρού**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί εντός 72 ωρών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 8 καψάκια (2 g του δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 4 καψάκια το πρωί και στη συνέχεια 4 καψάκια το βράδυ.

##### Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 2 έως 18 ετών)

Η χορηγούμενη δόση θα εξαρτηθεί από τη διάπλαση του παιδιού. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την καταλληλότερη δόση, βάσει της σωματικής επιφάνειας (ύψος και βάρος). Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

#### **Μεταμόσχευση καρδιάς**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί εντός 5 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 12 καψάκια (3 g του δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 6 καψάκια το πρωί και στη συνέχεια 6 καψάκια το βράδυ.

##### Παιδιά

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

#### **Μεταμόσχευση ήπατος**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση του από στόματος Myfenax θα σας χορηγηθεί τουλάχιστον 4 ημέρες μετά από την

εγχείρηση μεταμόσχευσης και όταν θα μπορείτε να καταπιείτε από στόματος χορηγούμενα φάρμακα. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 12 καψάκια (3 g δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 6 καψάκια το πρωί και στη συνέχεια 6 καψάκια το βράδυ.

### Παιδιά

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

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να τα πάρετε με ή χωρίς τροφή. Μην τα σπάτε ή μην τα θρυμματίζετε και μην παίρνετε καψάκια που έχουν σπάσει ή ανοίξει. Αποφύγετε την επαφή με την κόνη που έχει χυθεί έξω από κατεστραμμένα καψάκια. Εάν ένα καψάκιο ανοίξει κατά λάθος, πλύνετε την κόνη από το δέρμα σας με άφθονο σαπούνι και νερό. Εάν πέσει κόνι στα μάτια σας ή στο στόμα σας, ξεβγάλετε καλά με άφθονο, τρεχούμενο νερό.

Η αγωγή σας θα συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται να βρίσκεστε υπό ανοσοκαταστολή, με σκοπό την πρόληψη της απόρριψης από τον οργανισμό σας του οργάνου που σας έχει μεταμοσχευθεί.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myfenax από την κανονική**

Είναι σημαντικό να μην πάρετε υπερβολικό αριθμό καψακίων. Εάν έχετε πάρει περισσότερα καψάκια απ' ό,τι σας έχει συστήσει να παίρνετε ή εάν νομίζετε ότι κάποιο παιδί έχει καταπιεί τυχόν καψάκια, επικοινωνήστε με το τμήμα Ατυχημάτων και Έκτακτων Περιστατικών του πλησιέστερου σε σας νοσοκομείου ή συμβουλευτείτε κάποιο γιατρό.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Myfenax**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας κάποια φορά, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να το παίρνετε κανονικά όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Myfenax**

Μη διακόψετε τη λήψη του Myfenax επειδή αισθάνεστε καλύτερα. Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακο για όσο διάστημα σας το έχει συστήσει ο γιατρός σας. Η διακοπή της αγωγής σας με Myfenax μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου σας. Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

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

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

### **Απευθυνθείτε αμέσως σε γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

- έχετε κάποιο σημείο λοίμωξης όπως πυρετό ή ερεθισμένο λαιμό.
- έχετε οποιονδήποτε μη αναμενόμενο μώλωπα ή αιμορραγία.
- έχετε εξάνθημα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού σας, με δυσκολία στην αναπνοή - μπορεί να έχετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο (όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα).
- έχετε μαύρα ή αιματηρά κόπρανα ή κάνετε εμετό με αίμα ή σκουρόχρωμα σωματίδια που μοιάζουν με κατακάθι του καφέ. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αιμορραγίας στο στομάχι ή στα έντερα.

Η συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από το μεταμοσχευμένο όργανο, δηλ. ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν περισσότερο ή λιγότερο συχνά ανάλογα με το εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν λαμβάνεται για να εμποδίσει τον οργανισμό σας από το να απορρίψει μια μεταμοσχευμένη καρδιά ή έναν μεταμοσχευμένο νεφρό. Για λόγους σαφήνειας, κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια παρατίθεται πάντοτε υπό την υψηλότερη συχνότητά της.

### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)*

- βακτηριακές, ιογενείς και/ή μυκητιασικές λοιμώξεις
- σοβαρή λοίμωξη η οποία μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο τον οργανισμό
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, μώλωπες, αιμορραγία, λαχάνιασμα και αδυναμία
- αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- υπερβολικό οξύ στον οργανισμό
- υψηλό επίπεδο χοληστερόλης και/ή λιπιδίων στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και/ή φωσφορικών στο αίμα
- υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα
- αίσθημα ανησυχίας, διαταραχές της σκέψης, της αντίληψης και των επιπέδων συνείδησης, κατάθλιψη, αίσθημα άγχους, δυσκολία στον ύπνο
- αυξημένη ένταση στους μύες, τρέμουλο, υπνηλία, αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία, μυρμηγκιασμα, τσιμπήματα ή αιμωδία
- γρηγορότερος καρδιακός κτύπος
- χαμηλή/υψηλή αρτηριακή πίεση, διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων
- συσσώρευση υγρού στον πνεύμονα, λαχάνιασμα, βήχας
- φουσκωμένη κοιλιά
- έμετος, στομαχικός πόνος, διάρροια, ναυτία
- δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, αέρια (μετεωρισμός)
- μειωμένη όρεξη
- μεταβολές σε διαφορετικές εργαστηριακές παραμέτρους
- φλεγμονή του ήπατος, κίτρινος χρωματισμός του δέρματος και του λευκού τμήματος των οφθαλμών
- ανάπτυξη του δέρματος, εξάνθημα, ακμή
- μυϊκή αδυναμία
- αρθραλγία
- προβλήματα στους νεφρούς
- αίμα στα ούρα
- πυρετός, αίσθημα κρύου, πόνος, αίσθημα αδυναμίας και ατονίας
- κατακράτηση υγρών στον οργανισμό
- μέρος ενός εσωτερικού οργάνου ή ιστού που προβάλλει μέσω ενός αδύναμου σημείου στους κοιλιακούς μύες
- μυϊκός πόνος, πόνος στον αυχένα και στην πλάτη

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 στους ανθρώπους)*

- καρκίνος του δέρματος μη καρκινική ανάπτυξη του δέρματος
- μη φυσιολογική και υπερβολική ανάπτυξη ιστού
- μείωση του αριθμού όλων των κυττάρων του αίματος
- καλοήθης διόγκωση των λεμφαδένων, φλεγμονώδεις μεταβολές του δέρματος ( ψευδολέμφωμα)
- μειωμένο βάρος
- μη φυσιολογική σκέψη
- σπασμός



- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- θρόμβος αίματος που σχηματίζεται μέσα σε μια φλέβα
- φλεγμονή του ιστού που επενδύει το εσωτερικό τοίχωμα του κοιλιακής χώρας και καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος των κοιλιακών οργάνων
- εντερική απόφραξη
- φλεγμονή του παχέος εντέρου η οποία προκαλεί κοιλιακό πόνο ή διάρροια (ορισμένες φορές προκαλούμενη από κυτταρομεγαλοϊό), έλκος του στόματος και/ή του στομάχου και/ή του δωδεκαδακτύλου, φλεγμονή του στομάχου, του οισοφάγου και/ή του στόματος και των χειλιών
- ερυγγή
- τριχόπτωση
- αίσθημα αδιαθεσίας
- υπερβολική ανάπτυξη του ιστού των ούλων
- φλεγμονή του παγκρέατος, η οποία προκαλεί έντονο πόνο στην κοιλιακή χώρα και στην πλάτη

*Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)*

- λοιμώξεις από πρωτόζωα
- πολλαπλασιασμός του λεμφικού ιστού, συμπεριλαμβανομένων κακοήθων όγκων
- ανεπαρκής παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων
- σοβαρές παθήσεις του μυελού των οστών
- συσσώρευση λεμφικού υγρού μέσα στο σώμα
- λαχάνιασμα, βήχας, που μπορεί να οφείλονται σε βρογχεκτασία (μία κατάσταση κατά την οποία οι αεραγωγοί των πνευμόνων είναι σε μη φυσιολογική διάταση) ή σε πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε επίμονο βήχα ή δύσπνοια.
- μείωση της ποσότητας αντισωμάτων στο αίμα
- έντονη μείωση του αριθμού ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (τα πιθανά συμπτώματα είναι πυρετός, πονόλαιμος, συχνές λοιμώξεις) (ακοκκιοκυτταραιμία)

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- αλλοιώσεις στο εσωτερικό τοίχωμα του λεπτού εντέρου (ατροφία της εντερικής λάχνης)
- σοβαρή φλεγμονή του υμένα που καλύπτει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό
- σοβαρή φλεγμονή της καρδιάς και των βαλβίδων της
- βακτηριακές λοιμώξεις οι οποίες συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρή πνευμονική διαταραχή (φυματίωση, άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη)
- σοβαρή νόσος του νεφρού (σχετιζόμενη με τον ιό BK νεφροπάθεια)
- σοβαρή νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια)
- μείωση του αριθμού ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- μεταβολή στο σχήμα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων

Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας εκτός εάν το έχετε συζητήσει πρώτα με το γιατρό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Myfenax**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και

στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το MyfenaX:**

- Η δραστική ουσία είναι η μυκοφαινόλη μοφετίλ.  
Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg μυκοφαινόλης μοφετίλ
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου  
Προξελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου  
Ποβιδόνη K-30  
Διασταυρούμενη καρμελλόζη νατριούχος  
Μαγνήσιο στεατικό  
Κελύφη καψακίων  
*Πώμα*  
Ινδικοκαρμίνιο (E132)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Ζελατίνη  
*Σώμα*  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Ζελατίνη  
Μελάνι μαύρο που περιέχει: κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη και καλίου υδροξείδιο

### **Εμφάνιση του MyfenaX και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Σκληρά καψάκια

Σώμα: καραμελέ αδιαφανές, με τυπωμένο το «250» αξονικά με μαύρο μελάνι.

Πώμα: γαλάζιο αδιαφανές με τυπωμένο το «M» αξονικά με μαύρο μελάνι.

Το MyfenaX 250 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε κυψέλες PVC/PVdC- αλουμινίου σε μεγέθη συσκευασίας των 100, 300 ή 100 x 1 καψακίων και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 300 (3 συσκευασίες των 100) καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής**

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

#### **Παρασκευαστές**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042

## Ουγγαρία

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

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

## **België/Belgique/Belgien**

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

## **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

## **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

## **Luxembourg/Luxemburg**

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

## **Česká republika**

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

## **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

## **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

## **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

## **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

## **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

## **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

## **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

## **Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

## **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

## **España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

## **Polska**

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

## **France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

## **Portugal**

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

## **Hrvatska**

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

## **România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

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

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### MyfenaX 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία mycophenolate mofetil

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

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

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

#### 1. Τι είναι το MyfenaX και ποια είναι η χρήση του

Το MyfenaX είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή της ανοσοποιητικής δραστηριότητας.

Η δραστική ουσία σε αυτό το φάρμακο ονομάζεται μυκοφαινολάτη μοφετίλ.

Το MyfenaX χρησιμοποιείται για να εμποδίσει την απόρριψη μεταμοσχευμένου νεφρού, καρδιάς ή ήπατος από τον οργανισμό σας. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με παρόμοια δράση (π.χ. κυκλοσπορίνη και κορτικοστεροειδή).

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το MyfenaX

##### ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

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

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

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

##### Μην πάρετε το MyfenaX,

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μυκοφαινολάτη μοφετίλ, στο μυκοφαινολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν έχετε προσκομίσει ένα αρνητικό

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

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

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

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

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

- εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης (π.χ. πυρετό, ερεθισμένο λαιμό), μη αναμενόμενο μώλωπα και/ή αιμορραγία.
- εάν έχετε τώρα ή είχατε ποτέ προβλήματα με το πεπτικό σας σύστημα, π.χ. έλκη στομάχου.
- εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μείνετε έγκυος την περίοδο που εσείς ή ο σύντροφός σας λαμβάνετε Myfenax.

Το Myfenax μειώνει το μηχανισμό άμυνας του οργανισμού σας. Εξαιτίας αυτού, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να αναπτύξετε καρκίνο του δέρματος. Συνεπώς θα πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στο ηλιακό και στο υπεριώδες (UV) φως φορώντας κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντηλιακή κρέμα με υψηλό δείκτη προστασίας.

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

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Myfenax χρησιμοποιείται σε παιδιά και έφηβους (ηλικίας 2 έως 18 ετών) για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένου νεφρού από τον οργανισμό.

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και έφηβους (ηλικίας 2 έως 18 ετών) για καρδιακή ή ηπατική μεταμόσχευση.

Το Myfenax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται καθόλου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Myfenax**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν η απάντηση σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ερωτήσεις είναι “ναι”, συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το Myfenax:

- Παίρνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει: αζαθειοπρίνη ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (που μερικές φορές δίδονται στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση),
  - χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών με υψηλά επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα τους),
  - ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό),
  - αντιόξινα ή αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (χρησιμοποιούνται για τα προβλήματα οξέων του στομάχου σας, όπως η δυσπεψία),
  - δεσμευτικά των φωσφορικών (χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια για να μειωθεί η απορρόφηση των φωσφορικών),
  - αντιβιοτικά - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων,
  - ισαβουκοναζόλη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων,
  - τελμισαρτάνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης
  - ή άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς συνταγή) για τα οποία δεν είναι ενημερωμένος ο γιατρός σας;
- Μήπως χρειάζεται να εμβολιαστείτε (εμβόλια από ζώντες οργανισμούς); Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποδείξει ποιο είναι το κατάλληλο εμβόλιο για εσάς.

## Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

### Αντισύλληψη σε γυναίκες που παίρνουν Myfenax

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

- Πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Myfenax
- Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της θεραπείας σας με Myfenax
- Για 6 εβδομάδες αφού σταματήσετε να λαμβάνετε Myfenax

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

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

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

### Αντισύλληψη σε άνδρες που παίρνουν Myfenax

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

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

### Κύηση και θηλασμός

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

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

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

### Κύηση

Η μυκοφαινόλη μοφετίλ προκαλεί πολύ υψηλή συχνότητα αποβολών (50%) και σοβαρών γενετικών ανωμαλιών (23-27%) στο αγέννητο μωρό. Οι γενετικές ανωμαλίες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν ανωμαλίες των αυτιών, των ματιών, του προσώπου (χειλοσχιστία/λαγώχειλο, υπερωιοσχιστία/λυκόστομα), της ανάπτυξης των δακτύλων, της καρδιάς, του οισοφάγου (σωλήνας που συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι), των νεφρών και του νευρικού συστήματος [για παράδειγμα

δισχιδής ράχη (όταν τα οστά της σπονδυλικής στήλης δεν αναπτύσσονται σωστά)]. Το μωρό σας μπορεί να επηρεαστεί από ένα ή περισσότερα από αυτά.

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

#### Θηλασμός

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

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

#### **Το MyfenaX περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το MyfenaX**

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

Η θεραπεία σας θα ξεκινήσει και θα παρακολουθείται από έναν γιατρό ειδικευμένο στις μεταμοσχεύσεις.

Ο συνηθισμένος τρόπος για να πάρει κανείς το MyfenaX έχει ως ακολούθως:

#### **Μεταμόσχευση νεφρού**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί εντός 72 ωρών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 4 δισκία (2 g του δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 2 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 2 δισκία το βράδυ.

##### Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 2 έως 18 ετών)

Η χορηγούμενη δόση θα εξαρτηθεί από τη διάπλαση του παιδιού. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την καταλληλότερη δόση, βάσει της σωματικής επιφάνειας (ύψος και βάρος). Η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα.

#### **Μεταμόσχευση καρδιάς**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση θα χορηγηθεί εντός 5 ημερών από την εγχείρηση μεταμόσχευσης. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (3 g του δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 3 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 3 δισκία το βράδυ.

##### Παιδιά

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

#### **Μεταμόσχευση ήπατος**

##### Ενήλικες

Η πρώτη δόση του από στόματος MyfenaX θα σας χορηγηθεί τουλάχιστον 4 ημέρες μετά από την



εγχείρηση μεταμόσχευσης και όταν θα μπορείτε να καταπιείτε από στόματος χορηγούμενα φάρμακα. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 6 δισκία (3 g δραστικού συστατικού) που λαμβάνονται ως 2 ξεχωριστές δόσεις. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να παίρνετε 3 δισκία το πρωί και στη συνέχεια 3 δισκία το βράδυ.

#### Παιδιά

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

#### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να τα πάρετε με ή χωρίς τροφή. Μην τα σπάτε ή μην τα θρυμματίζετε.

Η αγωγή σας θα συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεται να βρίσκεστε υπό ανοσοκαταστολή, με σκοπό την πρόληψη της απόρριψης από τον οργανισμό σας του οργάνου που σας έχει μεταμοσχευθεί.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Myfenax από την κανονική**

Είναι σημαντικό να μην πάρετε υπερβολικό αριθμό δισκίων. Εάν έχετε πάρει περισσότερα δισκία απ' ό,τι σας έχει συστηθεί να παίρνετε ή εάν νομίζετε ότι κάποιο παιδί έχει καταπιεί τυχόν δισκία, επικοινωνήστε με το τμήμα Ατυχημάτων και Έκτακτων Περιστατικών του πλησιέστερου σε σας νοσοκομείου ή συμβουλευτείτε κάποιο γιατρό.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Myfenax**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας κάποια φορά, πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να το παίρνετε κανονικά όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Myfenax**

Μη διακόψετε τη λήψη του Myfenax επειδή αισθάνεστε καλύτερα. Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακο για όσο διάστημα σας το έχει συστήσει ο γιατρός σας. Η διακοπή της αγωγής σας με Myfenax μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευμένου σας οργάνου. Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

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

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

#### **Απευθυνθείτε αμέσως σε γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

- έχετε κάποιο σημείο λοίμωξης όπως πυρετό ή ερεθισμένο λαιμό.
- έχετε οποιονδήποτε μη αναμενόμενο μώλωπα ή αιμορραγία.
- έχετε εξάνθημα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού σας, με δυσκολία στην αναπνοή - μπορεί να έχετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο (όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα).
- έχετε μαύρα ή αιματηρά κόπρανα ή κάνετε εμετό με αίμα ή σκουρόχρωμα σωματίδια που μοιάζουν με κατακάθι του καφέ. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αιμορραγίας στο στομάχι ή στα έντερα.

Η συχνότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από το μεταμοσχευμένο όργανο, δηλ. ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν περισσότερο ή λιγότερο συχνά ανάλογα με το εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν λαμβάνεται για να εμποδίσει τον οργανισμό σας από το να

απορρίπτει μια μεταμοσχευμένη καρδιά ή έναν μεταμοσχευμένο νεφρό. Για λόγους σαφήνειας, κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια παρατίθεται πάντοτε υπό την υψηλότερη συχνότητά της.

### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

*Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)*

- βακτηριακές, ιογενείς και/ή μυκητιασικές λοιμώξεις
- σοβαρή λοίμωξη η οποία μπορεί να επηρεάσει ολόκληρο τον οργανισμό
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, μώλωπες, αιμορραγία, λαχάνιασμα και αδυναμία
- αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων
- υπερβολικό οξύ στον οργανισμό
- υψηλό επίπεδο χοληστερόλης και/ή λιπιδίων στο αίμα
- υψηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα, χαμηλό επίπεδο καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου και/ή φωσφορικών στο αίμα
- υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα, ουρική αρθρίτιδα
- αίσθημα ανησυχίας, διαταραχές της σκέψης, της αντίληψης και των επιπέδων συνείδησης, κατάθλιψη, αίσθημα άγχους, δυσκολία στον ύπνο
- αυξημένη ένταση στους μύες, τρέμουλο, υπνηλία, αίσθημα ζάλης, κεφαλαλγία, μυρμήγκιασμα, τσιμπήματα ή αιμοδία
- γρηγορότερος καρδιακός κτύπος
- χαμηλή/υψηλή αρτηριακή πίεση, διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων
- συσσώρευση υγρού στον πνεύμονα, λαχάνιασμα, βήχας
- φουσκωμένη κοιλιά
- έμετος, στομαχικός πόνος, διάρροια, ναυτία
- δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, αέρια (μετεωρισμός)
- μειωμένη όρεξη
- μεταβολές σε διαφορετικές εργαστηριακές παραμέτρους
- φλεγμονή του ήπατος, κίτρινος χρωματισμός του δέρματος και του λευκού τμήματος των οφθαλμών
- ανάπτυξη του δέρματος, εξάνθημα, ακμή
- μυϊκή αδυναμία
- αρθραλγία
- προβλήματα στους νεφρούς
- αίμα στα ούρα
- πυρετός, αίσθημα κρύου, πόνος, αίσθημα αδυναμίας και ατονίας
- κατακράτηση υγρών στον οργανισμό
- μέρος ενός εσωτερικού οργάνου ή ιστού που προβάλλει μέσω ενός αδύναμου σημείου στους κοιλιακούς μύες
- μυϊκός πόνος, πόνος στον αυχένα και στην πλάτη

*Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 στους ανθρώπους)*

- καρκίνος του δέρματος μη καρκινική ανάπτυξη του δέρματος
- μη φυσιολογική και υπερβολική ανάπτυξη ιστού
- μείωση του αριθμού όλων των κυττάρων του αίματος
- καλοήθης διόγκωση των λεμφαδένων, φλεγμονώδεις μεταβολές του δέρματος ( ψευδολέμφωμα)
- μειωμένο βάρος
- μη φυσιολογική σκέψη
- σπασμός
- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- θρόμβος αίματος που σχηματίζεται μέσα σε μια φλέβα
- φλεγμονή του ιστού που επενδύει το εσωτερικό τοίχωμα του κοιλιακής χώρας και καλύπτει το

- μεγαλύτερο μέρος των κοιλιακών οργάνων
- εντερική απόφραξη
- φλεγμονή του παχέος εντέρου η οποία προκαλεί κοιλιακό πόνο ή διάρροια (ορισμένες φορές προκαλούμενη από κυτταρομεγαλοϊό), έλκος του στόματος και/ή του στομάχου και/ή του δωδεκαδακτύλου, φλεγμονή του στομάχου, του οισοφάγου και/ή του στόματος και των χειλιών
- ερυγή
- τριχόπτωση
- αίσθημα αδιαθεσίας
- υπερβολική ανάπτυξη του ιστού των ούλων
- φλεγμονή του παγκρέατος, η οποία προκαλεί έντονο πόνο στην κοιλιακή χώρα και στην πλάτη

*Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)*

- λοιμώξεις από πρωτόζωα
- πολλαπλασιασμός του λεμφικού ιστού, συμπεριλαμβανομένων κακοήθων όγκων
- ανεπαρκής παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων
- σοβαρές παθήσεις του μυελού των οστών
- συσσώρευση λεμφικού υγρού μέσα στο σώμα
- λαχάνιασμα, βήχας, που μπορεί να οφείλονται σε βρογχεκτασία (μία κατάσταση κατά την οποία οι αεραγωγοί των πνευμόνων είναι σε μη φυσιολογική διάταση) ή σε πνευμονική ίνωση (ουλές στον πνεύμονα). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε επίμονο βήχα ή δύσπνοια.
- μείωση της ποσότητας αντισωμάτων στο αίμα
- έντονη μείωση του αριθμού ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (τα πιθανά συμπτώματα είναι πυρετός, πονόλαιμος, συχνές λοιμώξεις) (ακοκκιοκυτταραιμία)

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- αλλοιώσεις στο εσωτερικό τοίχωμα του λεπτού εντέρου (ατροφία της εντερικής λάχνης)
- σοβαρή φλεγμονή του υμένα που καλύπτει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό
- σοβαρή φλεγμονή της καρδιάς και των βαλβίδων της
- βακτηριακές λοιμώξεις οι οποίες συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρή πνευμονική διαταραχή (φυματίωση, άτυπη μυκοβακτηριακή λοίμωξη)
- σοβαρή νόσος του νεφρού (σχετιζόμενη με τον ιό ΒΚ νεφροπάθεια)
- σοβαρή νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια)
- μείωση του αριθμού ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- μεταβολή στο σχήμα ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων

Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακό σας εκτός εάν το έχετε συζητήσει πρώτα με το γιατρό σας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Myfenax**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Myfenax:**

- Η δραστική ουσία είναι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ.  
Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg μυκοφαινολάτης μοφετίλ.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας δισκίου  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη K-30  
Μαγνήσιο στεατικό  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Επικάλυψη δισκίου  
Υπρομελλόζη (HPMC 2910)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 400)  
Τάλκης  
Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

### **Εμφάνιση του Myfenax και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό πορφυρό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σχήματος οβάλ, με τυπωμένο το "M500" στην μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

Το Myfenax 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθεται σε κυψέλες PVC/PVdC-αλουμινίου σε μεγέθη συσκευασίας των 50, 100, 150, 50 x 1 ή 100 x 1 δισκίων και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 150 (3 συσκευασίες των 50) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής**

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

#### **Παρασκευαστές**

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

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

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

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