

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele okrugle filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Myclausen je indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata iznosi 600 mg/m², primijenjena peroralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Tablete se smiju propisivati samo bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m² u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza 2 g). Budući da se neke nuspojave javljaju češće u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući jačinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o doziranju, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski (i.v.) oblik mofetilmikofenolata treba primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom peroralnog Myclausena treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena peroralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, treba izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike također treba pažljivo nadzirati. Nisu potrebne prilagodbe doze kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetre

Prilagodbe doze nisu potrebne kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim oštećenjem jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškim oštećenjem jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Reakcija odbacivanja presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu Myclausena. Ne postoji osnova za promjenu doze Myclausen nakon reakcije odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj reakcije odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, tablete se ne smiju drobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Myclausen se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na Myclausen (vidjeti dio 4.8).
- Myclausen se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite

metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

- Liječenje lijekom Myclausen ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- Myclausen se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Myclausen se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući i Myclausen, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od nastajanja karcinoma kože, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i Myclausen, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije sa smrtnim ishodom i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju latentnu virusnu reaktivaciju, kao što su reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C te infekcije uzrokovane poliomavirusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija PML povezana s JC virusom). Bilo je slučajeva hepatitisa zbog reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C kod imunosuprimiranih bolesnika koji nose virus. Ove infekcije su često povezane sa suprimiranom ukupnom funkcijom imunološkog sustava i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koje liječnik treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici imunosuprimiranih bolesnika koji imaju sve slabiju bubrežnu funkciju ili neurološke simptome. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali Mofetilmikofenolata u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka Mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju Mofetilmikofenolata i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili Mofetilmikofenolata u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka Mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju Myclausen treba pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam Myclausen, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju Myclausen trebalo bi raditi kompletnu krvnu sliku

jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu Myclausena.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja Myclausenom može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja promjene u liječenju Myclausenom trebaju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju Myclausen treba upozoriti da odmah prijave svom liječniku bilo koji simptom infekcije, neočekivane pojave modrica, krvarenja ili druge manifestacije zatajivanja koštane srži.

Bolesnike treba upozoriti da će tijekom liječenja Myclausenom cijepljenje možda biti manje djelotvorno te da treba izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju trebaju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena mofetilmikofenolata povezuje se s povećanom incidencijom nuspojava vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom teškom bolešću probavnog sustava Myclausen bi se trebao primjenjivati s oprezom.

Mofetilmikofenolat je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka Myclausen (vidjeti također dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati Myclausen istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljena (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa: 45 – 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa: 23 – 27%). Stoga je Myclausen kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Myclausen. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Myclausen koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovikom, u odnosu na primjenu samog aciklovira. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja bubrežne funkcije koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s lijekom Myclausen. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali Myclausen i IPP naspram bolesnika koji s lijekom Myclausen nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je Myclausen istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je Myclausen istodobno primjenjivan s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka Myclausen.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih osoba koje su prethodno liječene dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40 % (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti Myclausena.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30 %. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata i (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksisilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka Myclausen obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom Myclausen.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata i snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti

izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja transplantata, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze Myclausena. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju Myclausen i ganciklovir ili njegovi predlijekovi, npr. valganciklovir, treba razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u (AUC_{0-12h}) od 18 % do 70 %. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze Myclausena prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30 % odnosno 25 % primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena Myclausena barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita mofetilmikofenolata, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20 % pri uzimanju višestrukih doza mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne bi se smjela davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju

prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Myclausen koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Myclausen je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom Myclausen, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 – 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvještajima uizvješćima izU medicinskoj su literaturi, malformacije su prijavljenese pojavile u 23 – 27% živorođene djece kod bolesnicačije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku Myclausen u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, Myclausen je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 - 2 puta veće od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan za bolesnike s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivne parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mofetilmikofenolat može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
<i>De novo</i> aktuni upalni sindrom povezan s inhibitorima sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) uz druge

imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 4.4). Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Zabilježeni su izolirani slučajevi intestinalne plućne bolesti i pulmonarne fibroze kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Nako stavljanja lijeka u promet opisan je *de novo* akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima sinteze purina kao paradoksalna proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolnom

kiselinom, a obilježen je vrućinom, artralgijom, artritisom, bolom u mišićima i povišenim vrijednostima upalnih biljega. Slučajevi prikazani u literature pokazali su izrazito brzo poboljšanje nakon prekida primjene ovog lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježene nuspojave. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježene, nuspojave se ubrajaju u okvire poznatog profila sigurnosti primjene lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se pojavi neutropenija, treba prekinuti primjenu Myclausena ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat brzo se i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni presistemički metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspodivnost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94 % u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40 %. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6-12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40 % vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), ukazuju na opsežnu enterohepatičnu recirkulaciju.

Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1 % doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93 % primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6 % u fecesu. Većina (otprilike 87 %) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a.

Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je

njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrežima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se mofetilmikofenolata primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

U ispitivanju jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) bile su 28-75 % više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima bubrežnog oštećenja. Srednji AUC MPAG-a jedne doze bio je 3-6 puta veći kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nego kod ispitanika s blagim bubrežnim oštećenjem ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega podaci nisu dostupni.

Odgodena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednji $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA mogao se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednji $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPAG-a u plazmi bila je je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Čini se da prilagodba doze Myclausena nije potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom postupci glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nenarušeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj jetrene bolesti na te procese vjerojatno ovisi o određenoj bolesti. Bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri ispitani su kod 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m^2 mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih

kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2-3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3-2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti su učinci mogu povezati farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali testovi *in vitro* za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima prvi organi na kojima je primijećen učinak bili su hematopoetski i limfoidni sustav. Ti su se učinci pojavili na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama primijećenim tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koje bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Mikrokristalična celuloza

Povidon (K-30)

Umrežena karmelozanatrij

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Polivinilni alkohol (djelomično hidroliziran)

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 3000

Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC-aluminij blisteri koji sadrže 10 filmom-obloženih tableta.

Jedna kutija sadrži 50 ili 150 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Faks: 0049 (0)30 744 60 41

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/647/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. listopada 2010.
Datum posljednje obnove: 27. svibanj 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Duguljaste, bijele kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Myclausen je indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata iznosi 600 mg/m², primijenjena peroralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Kapsule se smiju propisivati samo bolesnicima tjelesne površine od najmanje 1,25 m². Bolesnicima tjelesne površine od 1,25 do 1,5 m² mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m² mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da se neke nuspojave javljaju češće u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući jačinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o doziranju, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s

presadenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski (i.v.) oblik mofetilmikofenolata treba primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom peroralnog Myclausena treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena peroralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, treba izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike također treba pažljivo nadzirati. Nisu potrebne prilagodbe doze kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega podaci nisu dostupni.

Teško oštećenje jetre

Nisu potrebne prilagodbe doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim oštećenjem jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškim oštećenjem jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Reakcija odbacivanja presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu Myclausena. Ne postoji osnova za promjenu doze Myclausen nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj reakcije odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Myclausen se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na Myclausen (vidjeti dio 4.8).
- Myclausen se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom Myclausen ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- Myclausen se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Myclausen se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući i Myclausen, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od nastajanja karcinoma kože, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i Myclausen, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije sa smrtnim ishodom i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju latentnu virusnu reaktivaciju, kao što su reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C te infekcije uzrokovane poliomavirusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija PML povezana s JC virusom). Bilo je slučajeva hepatitisa zbog reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C kod imunosuprimiranih bolesnika koji nose virus. Ove infekcije su često povezane sa suprimiranom ukupnom funkcijom imunološkog sustava i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koje liječnik treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici imunosuprimiranih bolesnika koji imaju sve slabiju bubrežnu funkciju ili neurološke simptome. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali Mofetilmikofenolata u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka Mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju Mofetilmikofenolata i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili Mofetilmikofenolata u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajevima zamjena lijeka Mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju Myclausen treba pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam Myclausen, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju Myclausen trebalo bi raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu Myclausena.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze i prestanak liječenja Myclausenom može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja promjene u liječenju Myclausenom trebaju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju Myclausen treba upozoriti da odmah prijave svom liječniku bilo koji simptom infekcije, neočekivane pojave modrica, krvarenja ili druge manifestacije zatajivanja koštane srži.

Bolesnike treba upozoriti da će tijekom liječenja Myclausenom cijepljenje možda biti manje djelotvorno te da treba izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju trebaju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena mofetilmikofenolata povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom teškom bolešću probavnog sustava Myclausen bi se trebao primjenjivati s oprezom.

Mofetilmikofenolat je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestimamin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka Myclausen (vidjeti također dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati Myclausen istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljena (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U usporedbi s mladim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa: 45 – 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa: 23 – 27%). Stoga je Myclausen kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Myclausen. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Myclausen koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4,3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovikom, u odnosu na primjenu samog aciklovira. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja bubrežne funkcije koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s lijekom Myclausen. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između

bolesnika koji su uzimali Myclausen i IPP naspram bolesnika koji s lijekom Myclausen nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je Myclausen istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je Myclausen istodobno primjenjivan s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti lijeka Myclausen.

Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih osoba koje su prethodno liječene dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40 % (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti Myclausena.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30 %. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata i (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka Myclausen obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom Myclausen.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata i snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze Myclausena. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju Myclausen i ganciklovir ili njegovi predlijekovi, npr. valganciklovir, treba razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena lijeka mofetilmikofenolatom nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u (AUC_{0-12h}) od 18 % do 70 %. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze Myclausena prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30 % odnosno 25 % primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). Preporučuje se, međutim, primjena Myclausena barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita mofetilmikofenolata, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20 % pri uzimanju višestrukih doza mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne bi se smjela davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih tubula mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju tubularnom

sekrecijom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Myclausen koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Myclausen je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom Myclausen, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 – 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku Myclausen u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirodene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, Myclausen je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivne parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mofetilmikofenolat može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija

(vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
<i>De novo</i> aktuni upalni sindrom povezan s inhibitorima sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom

imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod. Prijavljene su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 4.4). Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Zabilježeni su izolirani slučajevi intestinalne plućne bolesti i pulmonarne fibroze kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Nako stavljanja lijeka u promet opisan je *de novo* akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima sinteze purina kao paradoksalna proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolnom kiselinom, a obilježen je vrućinom, artralgijom, artritisom, bolom u mišićima i povišenim vrijednostima upalnih biljega. Slučajevi prikazani u literaturi pokazali su izrazito brzo poboljšanje nakon prekida primjene ovog lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježene nuspojave. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježene, nuspojave se ubrajaju u okvire poznatog profila sigurnosti primjene lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se pojavi neutropenija, treba prekinuti primjenu Myclausena ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge

vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat brzo se i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni presistemski metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94 % u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40 %. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6-12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40 % vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), ukazuju na opsežnu enterohepatičnu recirkulaciju.

Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1 % doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93 % primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6 % u fecesu. Većina (otprilike 87 %) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a.

Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein

povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se mofetilmikofenolata primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) bile su 28-75 % više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima bubrežnog oštećenja. Srednji AUC MPAG-a jedne doze bio je 3-6 puta veći kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nego kod ispitanika s blagim bubrežnim oštećenjem ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega podaci nisu dostupni.

Odgodena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednji $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPA mogao se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednji $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ MPAG-a u plazmi bio je 2-3 puta veći nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Čini se da prilagodba doze Myclausena nije potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom postupci glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nenarušeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj jetrene bolesti na te procese vjerojatno ovisi o određenoj bolesti. Bolesti s oštećenjima koja pretežito zahvaćaju bilijarno stablo, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri ocijenjeni su kod 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m^2 mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslim bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih

kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorski. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2-3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3-2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti su učinci mogu povezati farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali testovi *in vitro* za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima prvi organi na kojima je primijećen učinak bili su hematopoetski i limfoidni sustav. Ti su učinci pojavili na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama primijećenim tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koje bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Prethodno gelirani škrob (kukuruzni)

Umrežena karmelozanatrij

Povidon (K-30)

Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina

Titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC-aluminij blisteri koji sadrže 10 tvrdih kapsula

Jedna kutija sadrži 100 ili 300 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka
Tel.: 0049 (0)30 744 60 12
Faks: 0049 (0)30 744 60 41

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/647/003-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. listopada 2010.
Datum posljednje obnove: 27. svibanj 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nije primjenjivo.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa i upitnika za praćenje trudnoće, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je osigurati da se zdravstveni radnici i bolesnici upoznaju s teratogenošću i mutagenošću lijeka, potrebom za provođenjem testova na trudnoću prije početka liječenja lijekom Myclausen, potrebom za kontracepcijom i kod muškaraca i kod žena te mjerama koje treba poduzeti u slučaju trudnoće tijekom liječenja lijekom Myclausen.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svim državama članicama u kojima se Myclausen nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati Myclausen dobiju sljedeći paket edukacijskih materijala:

- Edukacijske materijale za liječnike
- Paket s informacijama za bolesnike

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Paket s informacijama za bolesnike mora sadržavati:

- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike

Edukacijske materijale potrebno je implementirati unutar četiri mjeseca nakon završetka ovog postupka, a moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

Treba izraditi zasebne vodiče za zdravstvene radnike i bolesnike. U tekstu za bolesnike treba prikladno razdvojiti dijelove namijenjene muškarcima odnosno ženama. U tim vodičima treba obuhvatiti sljedeća područja:

- Uvod svakog vodiča čitatelju će pojasniti da je svrha vodiča upozoriti ga da mora izbjegavati izlaganje fetusa lijeku i objasniti mu kako minimizirati rizik od prirodnih mana i spontanog pobačaja koji je povezan s primjenom mofetilmikofenolata. Objasnit će se i da taj vodič, iako je vrlo važan, ne sadrži sve informacije o mofetilmikofenolatu i da se stoga mora pažljivo pročitati i Sažetak opisa svojstava lijeka (zdravstveni radnici) odnosno Uputa o lijeku (bolesnici) koja je priložena u pakiranju lijeka.
- Pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata u ljudi. U ovom će se dijelu dati važne pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata. Sadržavat će pojedinosti o prirodi i opsegu rizika, u skladu s informacijama navedenima u Sažetku opisa svojstava lijeka. Informacije navedene u ovom dijelu olakšat će točno razumijevanje rizika i objasniti razloge za poduzimanje mjera sprječavanja trudnoće opisanih u nastavku. U vodičima treba napomenuti i da bolesnici ne smiju davati svoj lijek drugim osobama.
- Savjetovanje bolesnika: U ovom će se dijelu naglasiti važnost iscrpnog, informativnog i neprekidnog dijaloga između bolesnika i zdravstvenog radnika o riziku od trudnoće kod primjene mofetilmikofenolata te značajnim strategijama za minimizaciju tog rizika, uključujući druge terapijske opcije, ako one postoje. Naglasit će se potreba za planiranjem trudnoće.
- Potreba za izbjegavanjem izlaganja fetusa lijeku: Zahtjevi za primjenom kontracepcije kod bolesnika i bolesnica reproduktivne dobi prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom. Objasnit će se potreba za kontracepcijom kod spolno aktivnih muškaraca (uključujući vazektomirane muškarce) i žena reproduktivne dobi. Jasno će se naglasiti potreba za kontracepcijom prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući pojedinosti o vremenskom razdoblju tijekom kojega se ona mora nastaviti nakon prestanka liječenja.

Osim toga, u tekstu koji se odnosi na žene treba objasniti potrebu za provođenjem testova na trudnoću prije i tijekom liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući savjet o predočenju negativnih nalaza dvaju testova na trudnoću prije početka liječenja i važnosti vremena provođenja tih testova. Objasnit će se i potreba za provođenjem dodatnih testova na trudnoću tijekom liječenja.

- Savjet o tome da bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Osim toga, muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.
- Savjet o koracima koje treba poduzeti ako dođe do trudnoće ili ako se na nju posumnja tijekom liječenja mofetilmikofenolatom ili ubrzo nakon njega. Bolesnice treba uputiti da ne prestanu uzimati mofetilmikofenolat, ali da se odmah moraju javiti svom liječniku. Objasnit će se da će se pravilan plan djelovanja, utemeljen na ocjeni individualnog omjera koristi i rizika, utvrditi za svaki slučaj pojedinačno kroz razgovor između nadležnog liječnika i bolesnice.

Osim toga, s nacionalnim nadležnim tijelom treba dogovoriti i upitnik za praćenje trudnoće koji će obuhvatiti pojedinosti o izlaganju lijeku tijekom trudnoće, uključujući vrijeme primjene i dozu; trajanje liječenja prije i tijekom trudnoće; istodobno primijenjene lijekove; poznate teratogene rizike i sve pojedinosti o prirodnim malformacijama. Upitnik je potrebno implementirati unutar četiri mjeseca nakon završetka ovog postupka.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myclausen filmom obloženim tabletama rukujte oprezno.
Tablete nemojte lomiti ili drobiti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/647/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Myclausen 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

150 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myclausen filmom obloženim tabletama rukujte oprezno.
Tablete nemojte lomiti ili drobiti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/647/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Myclausen 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula
300 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myclausen kapsulama rukujte oprezno.
Kapsule nemojte otvarati ili lomiti i nemojte udisati prašak koji se nalazi unutar kapsule te izbjegavajte doticaj praška s kožom.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/647/003 (100 tvrdih kapsula)
EU/1/10/647/004 (300 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myclausen 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Myclausen 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Passauer Pharma GmbH

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Myclausen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myclausen
3. Kako uzimati Myclausen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myclausen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Myclausen i za što se koristi

Myclausen sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi".

Myclausen se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ:

- Bubrež, srce ili jetru.

Myclausen se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:

- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myclausen

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa.

Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati Myclausen

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')
- ako dojite.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Myclausen.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite se svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom Myclausen:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate Myclausen.
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje lijekom Myclausen.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

Myclausen oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, postoji povećani rizik od raka kože. Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva i Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer se na temelju ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za ovu dobnu skupinu ne mogu dati preporuke za dozu.

Drugi lijekovi i Myclausen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, uključujući biljne lijekove. To je zato što Myclausen može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Myclausen.

Naročito, prije nego što počnete uzimati Myclausen, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav (daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja)
- kolestiramin (koristi se za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC))
- antacide ili inhibitore protonske pumpe (koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave)
- lijekove koji vežu fosfate (primjenjuju se kod osoba s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv)
- antibiotike (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija)
- izavukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- telmisartan (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka).

Cjepiva

Ako se tijekom uzimanja lijeka Myclausen trebate cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom Myclausen i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Myclausen i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

Myclausen s hranom i pićem

Uzimanje hrane i pića ne utječe na Vaše liječenje lijekom Myclausen.

Kontracepcija u žena koje uzimaju Myclausen

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz Myclausen morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka Myclausen
- čitavo razdoblje liječenja lijekom Myclausen
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati Myclausen.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjeti)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju Myclausen

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati Myclausen.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovite metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati Myclausen sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte uzimati Myclausen ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima:

Myclausen umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

Myclausen sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Myclausen

Uvijek uzimajte Myclausen točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti toliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 3 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 4 tablete (2 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 2 tablete ujutro te 2 tablete navečer.

Djeca od 2 do 18 godina

- Propisana doza će se razlikovati ovisno o veličini djeteta.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu na temelju visine i težine Vašeg djeteta (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili "m²"). Preporučena doza je 600 mg/m² i uzima se dvaput dnevno.

Presadivanje srca

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 5 dana od presađivanja.
- Dnevna doza je 6 tableta (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 3 tablete ujutro te 3 tablete navečer.

Djec

- Nema podataka o primjeni lijeka Myclausen kod djece s presađenim srcem.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu lijeka Myclausen za primjenu kroz usta primit ćete najmanje 4 dana nakon presađivanja, kad budete mogli gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta.
- Dnevna doza je 6 tableta (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 3 tablete ujutro te 3 tablete navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka Myclausen kod djece s presađenom jetrom.

Kako uzimati Myclausen

- Tablete progutajte cijele sa čašom vode.

- Ne lomite ih niti ne drobite.

Ako uzmete više lijeka Myclausen nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Myclausen nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Isto učinite i ako netko drugi slučajno popije Vaš lijek. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Myclausen

Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite. Zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzimati dvostruku dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Myclausen

Nemojte prestati uzimati Myclausen osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema).

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija.

Veća je vjerojatnost da će se neke nuspojave pojaviti kod djece nego kod odraslih. To uključuje proljev, infekcije, smanjenje broja leukocita i eritrocita u krvi.

Svladavanje infekcija

Myclausen oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju Myclausen razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju Vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, groznice, herpes zoster, kožne izrasline, gubitak kose, osip, svrbež.

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći.

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi.

Poremećaje živčanog sustava kao što su:

- osjećaj omaglice, omamljenosti ili utrnulosti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju.

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, ubrzani otkucaji srca, proširenje krvnih žila.

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji može biti zbog bronhiektazije (stanja u kojemu su dišni putovi u plućima nenormalno prošireni) ili plućne fibroze (stvaranja ožiljaka na plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razvijete stalni kašalj ili nedostatak zraka
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima.

Ostale poteškoće poput:

- gubitka težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Myclausen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne uklanjajte lijekove putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Myclausen sadrži

Djelatna tvar je mofetilmikofenolat. Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete:

Mikrokristalična celuloza, povidon (K-30), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Polivinilni alkohol (djelomično hidroliziran), titanijev dioksid (E 171), makrogol 3000, talk

Kako Myclausen izgleda i sadržaj pakiranja

Bijele okrugle filmom obložene tablete.

Myclausen 500 mg filmom obložene tablete dostupne su u PVC-aluminij blisterima koji sadrže po 10 tableta. Jedna kutija sadrži 50 ili 150 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Njemačka

Proizvođač

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za

lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Myclausen 250 mg tvrde kapsule mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Myclausen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myclausen
3. Kako uzimati Myclausen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myclausen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Myclausen i za što se koristi

Myclausen sadrži mofetilmikofenolat.

- Pripada skupini lijekova koji se nazivaju "imunosupresivi".

Myclausen se koristi kako bi se spriječilo da tijelo odbaci presađeni organ:

- bubreg, srce ili jetru.

Myclausen se mora koristiti zajedno s drugim lijekovima:

- ciklosporinom i kortikosteroidima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myclausen

UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke 'Upozorenja i mjere opreza' te 'Trudnoća i dojenje', koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati Myclausen

- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirodene mane i spontani pobačaj
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio 'Trudnoća, kontracepcija i dojenje')
- ako dojite.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni,

razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Myclausen.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite se svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom Myclausen:

- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom rizikom od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike
- ako imate znakove infekcije poput vrućice ili grlobolje
- ako imate bilo kakve neočekivane modrice ili krvarenje
- ako ste ikad imali problem s probavnim sustavom, poput čira na želucu
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate Myclausen.
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), odmah razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje lijekom Myclausen.

Utjecaj sunčeve svjetlosti

Myclausen oslabljuje obranu Vašeg tijela. Kao rezultat, postoji povećani rizik od raka kože. Ograničite količinu sunčeve svjetlosti i UV zraka kojima se izlažete. Učinite to tako da:

- nosite zaštitnu odjeću koja također pokriva i Vašu glavu, vrat, ruke i noge
- upotrebljavate kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer se na temelju ograničenih podataka o sigurnosti i djelotvornosti za ovu dobnu skupinu ne mogu dati preporuke za dozu.

Drugi lijekovi i Myclausen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta, uključujući biljne lijekove. To je zato što Myclausen može utjecati na način djelovanja drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Myclausen.

Naročito, prije nego što počnete uzimati Myclausen, recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- azatioprin ili druge lijekove koji potiskuju Vaš imunološki sustav (daju se bolesnicima nakon operacije presađivanja)
- kolestiramin (koristi se za liječenje visokog kolesterola)
- rifampicin (antibiotik koji se koristi za prevenciju i liječenje infekcija kao što je tuberkuloza (TBC))
- antacide ili inhibitore protonske pumpe (koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave)
- lijekove koji vežu fosfate (primjenjuju se kod osoba s kroničnim zatajenjem bubrega kako bi se smanjila apsorpcija fosfata u krv)
- antibiotike (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija)
- izavukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- telmisartan (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka).

Cjepiva

Ako se tijekom uzimanja lijeka Myclausen trebate cijepiti (živim cjepivom), prvo razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Liječnik će Vas savjetovati o tome koja cjepiva možete primiti.

Tijekom liječenja lijekom Myclausen i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Myclausen i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

Myclausen s hranom i pićem

Uzimanje hrane i pića ne utječe na Vaše liječenje lijekom Myclausen.

Kontracepcija u žena koje uzimaju Myclausen

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz Myclausen morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. To uključuje:

- razdoblje prije početka uzimanja lijeka Myclausen
- čitavo razdoblje liječenja lijekom Myclausen
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati Myclausen.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:

- u postmenopauzi ste, tj. imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su Vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od raka, tada još uvijek postoji šansa da možete zatrudnjeti)
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija)
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija)
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog)
- rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata)
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju Myclausen

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati Myclausen.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:

- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati Myclausen sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća

Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik

može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje

Nemojte uzimati Myclausen ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima:

Myclausen umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, tupo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

Myclausen sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Myclausen

Uvijek uzimajte Myclausen točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina koju uzimate ovisi o tipu presađenog organa koji ste dobili. Uobičajene doze navedene su u tekstu koji slijedi. Liječenje će se nastaviti toliko dugo koliko je potrebno da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa.

Presadivanje bubrega

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 3 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 8 kapsula (2 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 4 kapsule ujutro te 4 kapsule navečer.

Djeca od 2 do 18 godina

- Primijenjena će se doza razlikovati ovisno o veličini djeteta.
- Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu na temelju visine i težine Vašeg djeteta (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili "m²"). Preporučena doza je 600 mg/m² i uzima se dvaput dnevno.

Presadivanje srca

Odrasli

- Prva doza se daje unutar 5 dana nakon presađivanja.
- Dnevna doza je 12 kapsula (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 6 kapsula ujutro te 6 kapsula navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka Myclausen kod djece s presađenim srcem.

Presadivanje jetre

Odrasli

- Prvu dozu lijeka Myclausen za primjenu kroz usta primit ćete najmanje 4 dana nakon presađivanja, kad budete mogli gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta.
- Dnevna doza je 12 kapsula (3 g lijeka) koje se uzimaju u 2 odvojene doze.
- Uzmite 6 kapsula ujutro te 6 kapsula navečer.

Djeca

- Nema podataka o primjeni lijeka Myclausen kod djece s presađenom jetrom.

Kako uzimati Myclausen

- Kapsule progutajte cijele s čašom vode.
- Nemojte ih lomiti ili drobiti.
- Ne uzimajte kapsule koje su razlomljene ili odvojene.

Pazite da prašak koji se rasipa iz oštećenih kapsula ne dospije u Vaše oči ili usta.

- Ako se to dogodi, isperite s puno obične vode.

Pazite da prašak iz oštećene kapsule ne dođe u dodir s Vašom kožom.

- Ako se to dogodi, kožu na koju je dospio prašak temeljito operite sapunom i vodom.

Ako uzmete više lijeka Myclausen nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Myclausen nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom ili odmah otidite u bolnicu. Isto učinite i ako netko drugi slučajno popije Vaš lijek. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Myclausen

Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite. Zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Myclausen

Nemojte prestati uzimati Myclausen osim ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Ako prekinete liječenje, možete povećati mogućnost odbacivanja presađenog organa.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda trebate hitno medicinsko liječenje:

- imate znak infekcije poput temperature ili bolova u grlu
- imate bilo kakvo neočekivano stvaranje modrica ili krvarenje
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s poteškoćama u disanju – možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na lijek (poput anafilaksije, angioedema).

Uobičajene poteškoće

Neke od uobičajenijih poteškoća su proljev, manji broj leukocita ili eritrocita u Vašoj krvi, infekcija i povraćanje. Liječnik će Vas redovito slati na krvne pretrage kako bi provjerio eventualne promjene u:

- broju Vaših krvnih stanica ili znakovima infekcija.

Veća je vjerojatnost da će se neke nuspojave pojaviti kod djece nego kod odraslih. To uključuje proljev, infekcije, smanjenje broja leukocita i eritrocita u krvi.

Svladavanje infekcija

Myclausen oslabljuje obranu Vašeg tijela. To je iz razloga da se spriječi odbacivanje Vašeg presađenog organa. Rezultat toga je da Vaše tijelo neće biti kao inače otporno na infekcije. To znači da biste mogli biti podložniji infekcijama više nego inače. To uključuje infekcije mozga, kože, usta, želuca i crijeva, pluća i mokraćnog sustava.

Rak limfoidnog tkiva i kože

Kod vrlo malog broja bolesnika koji uzimaju Myclausen razvio se rak limfoidnog tkiva i kože, što se može dogoditi kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijeka (imunosupresivi).

Opći neželjeni učinci

Možete imati općenite nuspojave koje zahvaćaju Vaše tijelo u cjelini. To uključuje ozbiljne alergijske

reakcije (kao što su anafilaksija, angioedem), vrućicu, osjećaj teškog umora, poteškoće sa spavanjem, bolove (primjerice u trbuhu, prsima, zglobovima ili mišićima), glavobolju, simptome gripe i oticanje.

Ostali neželjeni učinci mogu obuhvatiti:

Probleme s kožom kao što su:

- akne, groznice, herpes zoster, kožne izrasline, gubitak kose, osip, svrbež.

Poteškoće s mokrenjem kao što su:

- krv u mokraći.

Poremećaje probavnog sustava i usta kao što su:

- oticanje desni i ulkusi u ustima
- upala gušterače, crijeva ili želuca
- poremećaji probavnog sustava uključujući krvarenje
- jetreni poremećaji
- proljev, zatvor, mučnina, loša probava, gubitak apetita, vjetrovi.

Poremećaje živčanog sustava kao što su:

- osjećaj omaglice, omamljenosti ili utrnulosti
- nevoljno drhtanje, grčevi u mišićima, konvulzije
- osjećaj tjeskobe ili depresije, promjene u raspoloženju ili razmišljanju.

Poteškoće sa srcem i krvnim žilama kao što su:

- promjena krvnog tlaka, ubrzani otkucaji srca, proširenje krvnih žila.

Plućne tegobe kao što su:

- upala pluća, bronhitis
- nedostatak zraka, kašalj, koji može biti zbog bronhiektazije (stanja u kojemu su dišni putovi u plućima nenormalno prošireni) ili plućne fibroze (stvaranja ožiljaka na plućima). Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razvijete stalni kašalj ili nedostatak zraka
- tekućina u plućnoj ili prsnoj šupljini
- poteškoće sa sinusima.

Ostale poteškoće poput:

- gubitak težine, gihta, visokog šećera u krvi, krvarenja, modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Myclausen

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne uklanjajte lijekove putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Myclausen sadrži

Djelatna tvar je mofetilmikofenolat. Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule:

Prethodno gelirani škrob (kukuruzni), umrežena karmelozanatrij, povidon (K-30), magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

Želatina, titanijev dioksid (E 171)

Kako Myclausen izgleda i sadržaj pakiranja

Bijele duguljaste kapsule.

Myclausen 250 mg kapsule dostupne su u PVC-aluminij blisterima koji sadrže po 10 kapsula. Jedna kutija sadrži 100 ili 300 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Njemačka

Proizvođač

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o izlučivanju mikofenolatne kiseline u majčino mlijeko, dostupne iz literature, PRAC smatra da je izlučivanje mikofenolatne kiseline u majčino mlijeko barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s tim potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mofetilmikofenolat i mikofenolatnu kiselinu nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.