

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 500 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg mikofenolát-mofetil filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Myclausen ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazható transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese-, szív- vagy májátültetésben részesült betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak megfelelő képzéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

Adagolás

Alkalmazása veseátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 72 órán belül kell elkezdni. A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag).

2 - 18 év közötti gyermekek

A mikofenolát-mofetil szokásos adagja naponta kétszer 600 mg/m² oralisan, (legfeljebb 2 g-os napi adag). A tablettát csak azoknak a betegeknek írható fel, akiknek a testfelszíne nagyobb mint 1,5 m², a tablettát naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag). Minthogy egyes mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ebben a korcsoportban (lásd 4.8 pont) mint a felnőtteknél, átmeneti adagcsökkentésre vagy a kezelés megszakítására lehet szükség. Ilyen esetekben a vonatkozó klinikai faktorokat figyelembe kell venni, beleértve a reakció súlyosságát is.

Gyermekek (< 2 éves)

Csak korlátozott biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezek alapján adagolási javaslat nem adható, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

Alkalmazása szívátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 5 napon belül kell elkezdni. A szokásos adag szívátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek

Gyermekkorú szívatültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazása májátültetésben

Felnőttek

A májtranszplantáció után 4 napig intravénás (i.v.) mikofenolát-mofetil kell adni, majd amint lehetséges, megkezdhető az orális Myclausen-kezelés. A szokásos orális adag májtranszplantált betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú májátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Idősek

Idős, veseátültetett betegek számára a szokásos adag naponta kétszer 1 g, máj- vagy szívatültetett idős betegek számára naponta kétszer 1,5 g.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulus filtrációs ráta $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) vesetranszplantált betegeken kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen posztranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vesefunkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívatültetett, vagy májátültetett betegeken.

Súlyos májkárosodásban

Nem szükséges az adagot módosítani súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő vesetranszplantált betegeken. Nincsenek adatok súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő szívatültetett betegeken.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a Myclausen-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Az átültetett szív kilökődése esetén sem szükséges a Myclausen dózisának módosítása. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolát-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, a tablettákat nem szabad összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

- A Myclausen nem adható mikofenolát-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A Myclausen-kezelés során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).
- A Myclausen nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).

- A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a Myclausen-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
- A Myclausen nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
- A Myclausen nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a Myclausen is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsokkal, így Myclausen-nel kezelt betegeknél nagyobb az opportunista fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések, mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B vagy hepatitis C reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunszuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B vagy hepatitis C vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran egy erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függenek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek mikofenolát-mofetil más immunszuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben mikofenolát-mofetilről egy alternatív immunszuppresszánsra történő átállás a szérum IgG szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunoglobulinokat mérni kell azoknál a mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citotoxikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket mikofenolát-mofetil és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben mikofenolát-mofetilről egy másik immunszuppresszáns szerre történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrózis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A Myclausen-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a Myclausen-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés vagy ezen okok kombinációi is kiválthatnak. A Myclausen-nel kezelt betegeken ezért teljes-vérkép vizsgálatot kell végezni a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám < 1,3 x 10³/μl)

megfontolandó a Myclausen-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

Tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA) mikofenolát-mofetil és más immunuszpresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél. A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A Myclausen dózisának csökkentésekor vagy a Myclausen-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. Transzplantált betegeknél a Myclausen-kezelésben történő változtatások csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdetők meg a graft kilökődés veszélyének minimalizálása érdekében (lásd 4.8 pont).

A Myclausen-nel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy azonnal jelentsék, ha fertőzés jeleit észlelik, vagy váratlan véraláfutás, vérzés vagy bármilyen egyéb tünet lép fel, melyek csontvelő-elégtelenségre utalnak.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Myclausen-kezelés ideje alatt végzett vakcináció kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-,bélrendszer

A mikofenolát-mofetil alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A Myclausen-t nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A mikofenolát-mofetil IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért elméletileg olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan- és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunuszpresszáns szereket tartalmazó rezsimekről kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek, pl. takrolimuszra, sziirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok) óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a Myclausen plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a magas immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunuszpressziójának (pl. a kilökődés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A Myclausen-t nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttadást még nem vizsgálták.

A mikofenolát-mofetil sziirolimusszal történő együttadása esetén az előny/kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövet-invazív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatt mikofenolát-mofetil expozíció esetén. Ezért a Myclausen terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes

nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a Myclausen-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont) a mikofenolát-mofetil terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktató anyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű beteg tájékoztatást kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttdadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPAG fenolos glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8 %-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Antacidok és protonpumpa-gátlók

Antacidok, mint pl. magnézium- és alumínium-hidroxidok, valamint protonpumpa-gátlók, beleértve lanzoprazol és pantoprazol és mikofenolát-mofetil együttdadásakor az MPA expozíciójának csökkenését észlelték. Az átültetett szerv kilökődésének vagy graft elvesztésének arányában nem találtak szignifikáns különbséget, amikor összehasonlították a mikofenolát-mofetil plusz protonpumpa-gátlókat vs. csak mikofenolát-mofetil -et (protonpumpa-gátlókat nem) szedő betegeket. Ezen adatok alátámasztják ennek a feltevésnek az extrapolációját az összes antacidra, mivel mikofenolát-mofetil és magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú antacidok együttdadásakor az expozíció csökkenése számottevően kisebb, mint a mikofenolát-mofetil és protonpumpa-gátlók együttdadásakor.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl.: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a Myclausen hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramin

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetil oralisan adva, az MPA AUC 40 %-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer együttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a Myclausen hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az együttadott CsA-kezelést abbahagyják, az MPA AUC-szint kb. 30 %-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50 %-kal alacsonyabb MPA-expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a mikofenolát-mofetil a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik szirolimuszt vagy belataceptet és azonos mikofenolát-mofetil dózisokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a betegeket CsA-ról olyan immunszuppresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl.: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a Myclausen adagjának megváltoztatása általában nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a mikofenolát-mofetil és norfloxacin vagy a mikofenolát-mofetil és metronidazol együttadásakor. Ugyanakkor norfloxaccinnal és metronidazzal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag mikofenolát-mofetil adag beadása után.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl.: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a Myclausen-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA expozíció ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazzák.

Telmizartán

Telmizartán és mikofenolát-mofetil együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izof orm 1A9 (UGT1A9)-expressziót és aktivitást eredményez.

Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a mikofenolát-mofetil és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a telmizartán nélkül mikofenolát-mofetil kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciclovir

Az orális mikofenolát és iv. ganciclovir szokásos dózisának egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (a kompetíció renális tubuláris szekrécióért) MPAG és ganciclovir koncentráció növekedését eredményezi, ismerve a vesekárosodás hatását a mikofenolát-mofetil (lásd 4.2 pont) és a ganciclovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a Myclausen dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a Myclausen-t, a ganciclovirt vagy előanyagait, pl. a valganciclovirt együtt adják, a figyelembe kell venni ganciclovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil együttes alkalmazása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a mikofenolát-mofetil és rifampicin együttadása az MPA- expozíció (AUC_{0-12h}) 18 %-kal azaz, 70 %-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a Myclausen dózisokat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a mikofenolát-mofetil és szevelamer együttadása 30 %-kal csökkentette az MPA C_{max} - és 25 %-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a Myclausen-t legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a mikofenolát-mofetil foszfátkötőkkel történő együttadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a mikofenolát-mofetil- és takrolimusz-kezelés indításakor a mikofenolát-mofetil aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC vagy C_{max} értékére a takrolimusz együttadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20 %-kal emelkedett, mikor többszöri adag mikofenolát-mofetilt (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegeknél. Azonban veseátültetett betegeknél úgy tűnt, hogy a takrolimusz koncentrációját a mikofenolát-mofetil nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő vakcinák

Élő vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegeknél beadni. A más vakcinákra adott antitest válaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttadása majmokban 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a Myclausen-kezelés

megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A Myclausen terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.3 pont).

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A Myclausen-terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl: nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunosuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunosuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt Myclausen-kezelést kaptak más immunosuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távol ülő szemüregek.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactylia, syndactylia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelőcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.
- Vesefejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veleszületett plexus chorioideus cysta

- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőn, a Myclausen ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukív potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2 - 3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak veseátültetett betegeknél, és 1,3 - 2-szerese az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak szívátültetett betegeknél. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukív vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophtalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózissnál az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt veseátültetett, és az ajánlott 3 g/nap adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,3-szorosa volt szívátültetett betegeknél. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukív paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mikofenolát-mofetil mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A mikofenolát-mofetil aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknek azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetésére vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a mikofenolát-mofetil ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvención alapul: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese-, a máj-, és a szívtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek.

1. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Acidózis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypercholesterolemia	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesiaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Pszichiátriai kórképek			
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA)			
Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanág	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Szorogás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrózis	Nagyon ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya-fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Mellékhatás (MedDRA) Szervrendszeri kategória	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktátdehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett májenzimszint	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei			
Acne	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavsztint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Rossz közérzet	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pyrexia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>De novo</i> purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladáshoz vezető szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Rosszindulatú folyamatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a mikofenolát-mofetil is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok vese- és szívátültetett betegekben nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunzsuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, vírusos és gombás fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket opportunisták ágens és látens vírusos reaktiváció okoz. A kockázat a teljes immunzsuppresszív terheléssel növekszik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés volt. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló opportunisták fertőzések a mikofenolát-mofetil (2 g vagy 3 g naponta) és más immunzsuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese-, szív-, és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/ szindróma és herpes simplex fertőzés. A CMV-viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavírussal (BK vírussal) összefüggő nephropathia és JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunzsuppresszív (beleértve mikofenolát-mofetil) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasztikus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak. Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek mikofenolát-mofetillel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg mikofenolát-mofetillel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunzsuppresszált betegeknél, csakúgy, mint azoknál, akik mikofenolát-mofetilt kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinális fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesist, melaenát és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A mikofenolát-mofetil-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteit jelentették, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegeknél, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik mikofenolát-mofetilt más immunzsuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Mikofenolát-mofetillel és más immunzsuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek mikofenolát-mofetilt más immunzsuppresszánsokkal

kombinációban kapó betegeknel.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletális fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán a forgalomba hozatalt követően beszámoltak *de novo* purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladós szindrómáról, amely paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi gyulladás, izomfájdalom és a gyulladós markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 92 gyermekkorú (2-18 éves) beteg vett részt, akik 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt kaptak oralisan naponta kétszer, a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a naponta kétszer 1 g mikofenolát-mofetilt kapó felnőtteken tapasztaltakhoz. A kezeléssel kapcsolatba hozható alábbi mellékhatások a felnőttekkel összehasonlítva, a pediátriai betegeken, különösen a 6 éves kor alatti gyermekeken voltak gyakoribbak: hasmenés, sepsis, leukopenia, anaemia és fertőzés.

Idősek

Az idősebbek (≥65 év) esetében általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A mikofenolát-mofetilt az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknel bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. FÜGGELÉKBEN** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mikofenolát-mofetil túlادagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túlادagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túlادagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a Myclausen adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránsok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód L04AA06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem-kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kisegítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripció aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Orális adás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és nagymértékben felszívódik és preszisztémás metabolizmus során aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Mint azt az akut kilökődés gátlása bizonyítja, vesetranszplantáció után a mikofenolát-mofetil immunszuppresszív hatása az MPA koncentrációtól függ. Az orális mikofenolát-mofetil átlagos biohasznosulása az MPA AUC alapján az iv. adott mikofenolát-mofetilének 94 %-a volt. Étél nem befolyásolta a felszívódás mértékét (MPA AUC), amikor naponta kétszer 1,5 g-ot adtak veseátültetett betegeknek. Az MPA C_{max} viszont 40 %-kal csökkent étel jelenlétében. A mikofenolát-mofetil orális adás után nem mérhető szisztémásan a plazmában.

Eloszlás

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40 %-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97 %-ban kötődik a plazma albuminhoz.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológialilag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag < 1 %-a) a vizelettel. Oralisan adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93 % a vizeletből és 6 % a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87 %) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (> 100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramín az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a glükuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpciós folyamatban való részvétele korlátozottnak tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknél 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknél az átlagos clearance értékek magasabbak (11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunszuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a mikofenolát-mofetil-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75 %-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyéneken; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegeken.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2-3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. A Myclausen adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhotikus önkénteseken a májban az MPA-glükuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása erre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegség, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Gyermekek

A farmakokinetikai paramétereket 49 pediátriai (2-18 év közötti) veseátültetett betegen vizsgálták 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt adva orálisan, naponta kétszer. Ezzel az adaggal a felnőtt veseátültetett betegekéhez hasonló MPA AUC volt elérhető, ezek a felnőtt betegek naponta kétszer 1 g mikofenolát-mofetilt kaptak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban. Az MPA AUC értékek hasonlóak voltak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban.

Idősebbek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Oralis fogamzásgátlásban részesülő betegek

A mikofenolát-mofetil (naponta kétszer 1 g) és egyidejűleg etinilösztadiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 mg - 0,15 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy gesztodent (0,05 mg - 0,10 mg) tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem transzplantált nőnek (nem szedtek más immunszuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A mikofenolát-mofetil nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és progesteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil együttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}), amely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegekben megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után; és 1,3 - 2-szerese volt a szívátültetett betegekben észleltnek az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotid szintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel gén mutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophthalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után veseátültetett betegekben; és kb. 0,3-szorosa az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadásával elért szintnek szívátültetett betegekben (lásd 4.6 pont).

A patkányon, egéren, kutyán és majmon végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint a vesetranszplantáció esetén ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonsági adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkozathatóan (lásd 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tableta magja

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K-30)

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált)

Titán-dioxid (E 171)

Makrogol 3000

Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 filmtablettát tartalmazó PVC-alumínium buborékcsoomagolás.

Egy kartondobozban vagy 50, vagy 150 filmtabletta található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/647/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. május 27

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/](http://www.ema.europa.eu/)) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 250 mg kemény kapszula.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy kemény kapszula 250 mg mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Hosszúkás, fehér kapszula.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Myclausen ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazható transzplantátumok akut kilökődésének megelőzésére allogén vese-, szív- vagy májátültetésben részesült betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak megfelelő képesítéssel rendelkező transzplantációs szakorvos végezheti.

Adagolás

Alkalmazása veseátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 72 órán belül kell elkezdni. A szokásos adag veseátültetett betegek számára naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag).

2 - 18 éves gyermekek és serdülők

A mikofenolát-mofetil szokásos adagja naponta kétszer 600 mg/m² oralisan (legfeljebb 2 g-os napi adag). A kapszula csak azoknak a betegeknek írható fel, akiknek a testfelszíne nagyobb mint 1,25 m². Ha a beteg testfelszíne 1,25 – 1,5 m², a mikofenolát-mofetil kapszula adagja naponta kétszer 750 mg (1,5 g-os napi adag). Ha a beteg testfelszíne nagyobb, mint 1,5 m², a mikofenolát-mofetil kapszula adagja naponta kétszer 1 g (2 g-os napi adag). Míthogy egyes mellékhatások gyakrabban fordulnak elő ebben a korcsoportban (lásd 4.8 pont) mint a felnőtteknél, átmeneti adagcsökkentésre vagy a kezelés megszakítására lehet szükség. Ilyen esetekben a vonatkozó klinikai faktorokat figyelembe kell venni, beleértve a reakció súlyosságát is.

Gyermekek (2 éves korig)

Csak korlátozott biztonságossági és hatásossági adat áll rendelkezésre a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. Ezek alapján adagolási javaslat nem adható, ezért alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt.

Alkalmazása szívátültetésben

Felnőttek

A kezelést az átültetés után 5 napon belül kell elkezdni. A szokásos adag szívátültetett betegek számára naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú szívátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazása májátültetésben

Felnőttek

A májtranszplantáció után 4 napig intravénás (i.v.) mikofenolát-mofetil kell adni, majd amint lehetséges, megkezdhető az orális Myclausen-kezelés. A szokásos orális adag májtranszplantált betegek naponta kétszer 1,5 g (3 g-os napi adag).

Gyermekek és serdülők

Gyermek- és serdülőkorú májátültetett betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Alkalmazás különleges betegcsoportok esetén

Idős

Idős, veseátültetett betegek a szokásos adag naponta kétszer 1 g, máj- vagy szívátültetett idős betegek számára naponta kétszer 1,5 g.

Vesekárosodás

Súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő (glomerulus filtrációs ráta $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) vesetranszplantált betegek kerülni kell a napi kétszer 1 g-nál nagyobb adagokat, kivéve a közvetlen poszttranszplantációs periódust. Ezeket a betegeket is gondos megfigyelés alatt kell tartani. A graft vese funkciójának műtét utáni késedelmes megindulása esetén az adagot nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett, vagy májátültetett betegek.

Súlyos májkárosodás

Nem szükséges az adagot módosítani súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő vesetranszplantált betegek. Nincsenek adatok súlyos parenchymás májbetegségben szenvedő szívátültetett betegek.

Kezelés a kilökődési periódus alatt

A mikofenolsav (MPA) a mikofenolát-mofetil aktív metabolitja. Az átültetett vese kilökődése nem okozott olyan változást az MPA farmakokinetikájában, mely a Myclausen-kezelés dóziscsökkentését vagy megszakítását indokolta volna. Az átültetett szív kilökődése esetén sem szükséges a Myclausen dózisének módosítása. Nincsenek farmakokinetikai adatok a májtranszplantátum kilökődési periódusáról.

Gyermekek és serdülők

Nem állnak rendelkezésre adatok az első vagy a refrakter kilökődés kezelésére vonatkozóan gyermekeknél és serdülőknél.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése, illetve az adagolás során.

Mivel a mikofenolát-mofetilnek igazolt teratogén hatása van patkányok és nyulak esetében, a kapszulákat nem szabad felnyitni vagy összetörni, kerülni kell a kapszulában lévő por belélegzését illetve közvetlen érintkezését a bőrrel vagy a nyálkahártyával. Amennyiben ez megtörténik, alaposan le kell mosni szappannal és vízzel, a szemet pedig tiszta vízzel kell kiöblíteni.

4.3 Ellenjavallatok

- A Myclausen nem adható mikofenolát-mofetillel, mikofenolsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén. A Myclausen-kezelés

- során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont).
- A Myclausen nem alkalmazható olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak igen hatékony fogamzásgátló módszert (lásd 4.6 pont).
 - A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a Myclausen-kezelést nem szabad elkezdni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.6 pont).
 - A Myclausen nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha más megfelelő, alternatív, a szervkilökődést megakadályozó kezelés nem áll rendelkezésre (lásd 4.6 pont).
 - A Myclausen nem adható szoptató anyáknak (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Daganatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a Myclausen is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.8 pont). A kockázat az immunszuppresszió intenzitásával és időtartamával mutat összefüggést, nem pedig egy adott gyógyszerrel. A bőrrák fokozott kockázatának csökkentése érdekében a napfényt és az UV sugárzást kerülni kell megfelelő ruházat viselésével és magas védőfaktorú krém használatával.

Fertőzések

Az immunszuppresszánsokkal, így Myclausen-nel kezelt betegeknél nagyobb az opportunista fertőzések (bakteriális, gomba, vírus és protozoon), a halálos kimenetelű fertőzések és a szepszis kockázata (lásd 4.8 pont). Ezek közé tartoznak az olyan fertőzések mint pl. a latens vírusos reaktiváció, pl. hepatitis B vagy hepatitis C reaktiváció és polyoma vírusok okozta fertőzések (BK vírussal összefüggő nephropathia, illetve JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)). Immunszuppresszánsokkal kezelt, hepatitis B vagy hepatitis C vírust hordozó betegeknél reaktiváció okozta hepatitises eseteket jelentettek. Ezek a fertőzések gyakran erős, teljes immunszuppresszív terheléssel függenek össze, és súlyos vagy fatális állapotok kialakulásához vezethetnek, ezért a vesefunkció romlásáról vagy neurológiai tünetekről beszámoló, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során az orvosoknak gondolniuk kell erre. A mikofenolsavnak citosztatikus hatása van a B- és T-lymphocytákra, ezért a COVID-19-fertőzés esetén a betegség súlyosabb formája alakulhat ki, és fontolóra kell venni a megfelelő klinikai intézkedések megtételét.

Hypogammaglobulinaemiával összefüggő visszatérő fertőzéseket jelentettek mikofenolát-mofetil más immunszuppresszánsokkal kombinációban szedő betegeknél. Néhány ilyen esetben mikofenolát-mofetilről egy alternatív immunszuppresszánsra történő átállás a szérum IgG szint normalizálódását eredményezte. A szérum immunoglobulinokat mérni kell azoknál a mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegeknél, akiknél visszatérő fertőzések alakulnak ki. Tartós, klinikailag releváns hypogammaglobulinaemia esetén megfontolandó a megfelelő klinikai lépés, melynek során számításba kell venni a mikofenolsavnak a T- és B-lymphocytákra kifejtett citotoxikus hatását.

Beszámoltak bronchiectasiáról olyan felnőttek és gyermekek esetében, akiket mikofenolát-mofetil és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezeltek. Néhány ilyen esetben mikofenolát-mofetilről egy másik immunszuppresszáns szerre történő átállás a légúti tünetek javulását eredményezte. A bronchiectasia kockázata összefüggésben lehet a hypogammaglobulinaemiával vagy a tüdőre kifejtett közvetlen hatással. Intersticiális tüdőbetegség és tüdőfibrózis elszigetelt eseteit is jelentették, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). Kivizsgálás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél olyan tartós, tüdőt érintő tünetek alakulnak ki, mint a köhögés és dyspnoe.

Vérképzőszerv és immunrendszer

A Myclausen-kezelésben részesülő betegeket neutropenia miatt ellenőrizni kell, melyet maga a Myclausen-kezelés, az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek, vírusfertőzés vagy ezen okok

kombinációi is kiválthatnak. A Myclausen-nel kezelt betegeken ezért teljes-vérkép vizsgálatot kell végezni a kezelés első hónapjában hetente, a második és harmadik hónapban kétszer havonta, majd az első év végéig havonta. Ha neutropenia fejlődik ki (abszolút neutrofil szám < 1,3 x 10³/μl) megfontolandó a Myclausen-kezelés megszakítása vagy abbahagyása is.

Tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA) mikofenolát-mofetil és más immunszuppresszánsok kombinációjával kezelt betegeknél. A mikofenolát-mofetil által kiváltott tiszta vörösvértest aplasia mechanizmusa nem ismert. A Myclausen dózisának csökkentésekor vagy a Myclausen-kezelés megszakításakor a tiszta vörösvértest aplasia rendeződhet. Transzplantált betegeknél a Myclausen-kezelésben történő változtatások csak megfelelő ellenőrzés mellett kezdhetők meg a graft kilökődés veszélyének minimalizálása érdekében (lásd 4.8 pont).

A Myclausen-et kapó betegeket utasítani kell, hogy azonnal jelentsenek minden, fertőzésre utaló bizonyítékot, váratlanul kialakuló véraláfutást, vérzést vagy bármilyen, csontvelő-elégtelenségre utaló egyéb manifesztációt.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Myclausen-kezelés ideje alatt végzett vakcináció kevésbé hatásos lehet, valamint arra, hogy kerülni kell az élő gyengített kórokozókval történő vakcinációt (lásd 4.5 pont). Az influenza elleni vakcináció hasznos lehet. Az ezt rendelő orvosoknak követniük kell az influenza vakcinációval kapcsolatos helyi előírásokat.

Gyomor-,bélrendszer

A mikofenolát-mofetil alkalmazásakor gyakrabban fordultak elő emésztőrendszeri mellékhatások beleértve a ritkán előforduló fekélyképződést, vérzést és perforációt. A Myclausen-t nagyon körültekintően kell adni aktív, súlyos, emésztőszervi betegségek fennállása esetén.

A mikofenolát-mofetil IMPDH (inozin-monofoszfát-dehidrogenáz) gátló. Ezért olyan betegeknél nem adható, akik ritka, örökletes, hipoxantin-guanin-fosforibozil-transzferáz (HGPRT) hiányban szenvednek, pl. Lesch-Nyhan- és Kelley-Seegmiller-szindrómában.

Interakciók

Elővigyázatosság szükséges, ha az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló immunszuppresszáns szereket tartalmazó rezsimekről kombinált terápiára váltanak. Például ciklosporinról olyan, más gyógyszerekre történő átállítás esetén, amelyek ettől a hatástól mentesek, pl. takrolimuszra, sziirolimuszra, belataceptre, illetve fordított esetben is, mivel ez az MPA-expozíció változását eredményezheti. Az MPA enterohepatikus körforgását befolyásoló gyógyszereket (például: kolesztiramin, antibiotikumok) óvatosan kell alkalmazni, mert csökkenthetik a Myclausen plazmaszintjét és hatásosságát (lásd még 4.5 pont). Indokolt lehet az MPA terápiás szintjének ellenőrzése kombinációs terápia váltásakor (pl. ciklosporinról takrolimuszra, illetve fordított esetben is), vagy a magas immunológiai kockázatú betegek megfelelő immunszuppressziójának (pl. a kilökődés kockázata, antibiotikumokkal történő kezelés, kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hozzáadásakor vagy megvonásakor) biztosítása érdekében.

A Myclausen-t nem szabad azatioprinnel együtt adni, mert az együttadást még nem vizsgálták.

A mikofenolát-mofetil sziirolimusszal történő együttadása esetén az előny/kockázat arány nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősebb betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata mint a fiatalabbaknál, mint például bizonyos fertőzések (beleértve a szövet-invazív cytomegalovírus betegséget), esetleges gastrointestinalis vérzés és tüdőoedema (lásd 4.8 pont).

Teratogén hatás

A mikofenolát emberre erősen teratogén. Spontán abortuszt (arány 45-49% között) és veleszületett

rendellenességeket (becsült arány 23-27% között) jelentettek terhesség alatt mikofenolát-mofetil expozíció esetén. Ezért a Myclausen terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha más, megfelelő alternatív kezelés nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A fogamzóképes nőbetegekkel tudatni kell a kockázatokat, és követniük kell a 4.6 pont szerinti ajánlásokat (pl. fogamzásgátlási módszerek, terhességi teszt) a Myclausen-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és után. A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a mikofenolátot alkalmazó nőbetegek megértsék a magzatkárosodás kockázatát, a hatékony fogamzásgátlás, valamint a terhesség esetleges előfordulása esetén a kezelőorvossal történő azonnali konzultáció szükségességét.

Fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont)

Mivel a robusztus klinikai bizonyítékok azt mutatják, hogy a mikofenolát-mofetil terhes nőknél való alkalmazásakor az abortusz és a veleszületett rendellenességek kockázata magas, minden erőfeszítést meg kell tenni a kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. Ezért a fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.3 pont) a mikofenolát-mofetil terápia megkezdése előtt, a kezelés alatt és a terápia befejezése után 6 hétig, kivéve, ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a fogamzásgátlásból adódó esetleges hibák és a nemkívánt terhesség lehetőségének minimalizálására.

A férfiaknak szóló fogamzásgátlásra vonatkozó ajánlások a 4.6 pontban találhatóak.

Oktatóanyagok

Annak érdekében, hogy a beteget segítse a mikofenoláttal történő magzati expozíció elkerülésében, és további fontos biztonságossági információkat szolgáltatson, a Forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek részére oktatóanyagot biztosít. Az oktatóanyag megerősíti a mikofenolát teratogenitására vonatkozó figyelmeztetéseket, tanácsot nyújt a terápia megkezdése előtt a fogamzásgátlásra és útmutatást ad a terhességi teszt szükségességére vonatkozóan. A kezelőorvosnak a fogamzóképes korú nők és adott esetben a férfiak részére teljes körű betegtájékoztatót kell adnia a teratogén kockázatra és a terhesség-megelőzési intézkedésekre vonatkozóan.

További óvintézkedések

A betegek nem adhatnak vért a kezelés alatt és legalább 6 hétig a mikofenolát-kezelés befejezése után. A férfiak nem adhatnak spermát a kezelés alatt illetve 90 napig a mikofenolát-kezelés befejezése után.

Nátriumtartalom

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Aciklovir

Magasabb aciklovir plazmakoncentrációkat észleltek az aciklovir és a mikofenolát-mofetil együttadásakor, mint amikor az aciklovirt önmagában adták. Az MPAG (az MPAG fenolos glükuronidja) farmakokinetikájának változásai (az MPAG 8 %-kal nőtt) minimálisak, és klinikailag nem voltak szignifikánsak. Vesekárosodás esetén mind az MPAG, mind az aciklovir plazmakoncentrációja emelkedett, ezért a mikofenolát-mofetil és az aciklovir vagy annak előanyagainál pl. valaciklovir a tubuláris kiválasztódás során fennáll a kompetíció lehetősége, így mindkét szer koncentrációja tovább emelkedhet.

Antacidok és protonpumpa-gátlók

Antacidok, mint pl. magnézium- és alumínium-hidroxidok, valamint protonpumpa-gátlók, beleértve lanzoprazol és pantoprazol és mikofenolát-mofetil együttadásakor az MPA expozíciójának csökkenését észlelték. Az átültetett szerv kilökődésének vagy graft elvesztésének arányában nem találtak szignifikáns különbséget, amikor összehasonlították a mikofenolát-mofetil plusz protonpumpa-gátlókat vs. csak mikofenolát-mofetil-et (protonpumpa-gátlókat nem) szedő betegeket. Ezen adatok alátámasztják ennek a feltevésnek az extrapolációját az összes antacidra, mivel

mikofenolát-mofetil és magnézium- és alumínium-hidroxid tartalmú antacidok egyúttadásakor az expozíció csökkenése számottevően kisebb, mint a mikofenolát-mofetil és protonpumpa-gátlók egyúttadásakor.

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerek (pl.: kolesztiramin, ciklosporin A, antibiotikumok)

Az enterohepatikus körforgást befolyásoló gyógyszerekkel körültekintően kell eljárni, mert a Myclausen hatásosságát csökkenthetik.

Kolesztiramin

Normál, egészséges önkénteseknek napi háromszor 4 g kolesztiramint adva 4 napig, majd egyszeri 1,5 g mikofenolát-mofetilt orálisan adva, az MPA AUC 40 %-kal csökkent (lásd 4.4 pont és 5.2 pont). A két szer egyúttes adásakor körültekintően kell eljárni, mert a Myclausen hatása csökkenhet.

Ciklosporin A

A ciklosporin A (CsA) farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil nem befolyásolja. Ezzel ellentétben, ha az egyúttadott CsA-kezelést abbahagyják, az MPA AUC-szint kb. 30 %-os növekedése várható. A CsA hatással van az MPA enterohepatikus körforgására. A CsA 30-50 %-kal alacsonyabb MPA-expozíciót eredményez olyan vesetranszplantált betegeknél, akik a mikofenolát-mofetilt a CsA-val együtt kapják, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akik szirolimusz vagy belataceptet és azonos mikofenolát-mofetil dózisokat kapnak (lásd 4.4 pont). Az MPA-expozíció változása abban az esetben is várható, ha a betegeket CsA-ról olyan immunszuppresszáns szerre állítják át, amely az MPA enterohepatikus körforgását nem befolyásolja.

A bélben a β -glükuronidázt termelő baktériumokat elimináló antibiotikumok (pl.: aminoglikozid, cefalosporin, fluorokinolon és a penicillinek csoportjába tartozó antibiotikumok) befolyásolhatják az MPAG/MPA enterohepatikus körforgást, ami csökkent szisztémás MPA-expozícióhoz vezethet. Információ a következő antibiotikumokra vonatkozóan áll rendelkezésre:

Ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav

Vesetranszplantált betegeknél rögtön az orális ciprofloxacin vagy amoxicillin plusz klavulánsav kombináció megkezdését követő napokban az adag beadása előtt mért (maradék) MPA-koncentrációk kb. 50%-os csökkenését jelentették. Ez a hatás a folyamatos antibiotikus kezelés során csökkenni kezdett, és az antibiotikum abbahagyását követően néhány napon belül megszűnt. Az adag beadása előtt mért szint változása nem fejezheti ki pontosan a teljes MPA-expozíció változásait. Ezért, ha nincs a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték, akkor a Myclausen adagjának megváltoztatása általában nem szükséges. Azonban szigorú klinikai ellenőrzést kell végezni a kombinációs kezelés alatt és röviddel az antibiotikus kezelést követően.

Norfloxacin és metronidazol

Egészséges önkénteseknél semmilyen jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg a mikofenolát-mofetil és norfloxacin vagy a mikofenolát-mofetil és metronidazol egyúttadásakor. Ugyanakkor norfloxaccinnal és metronidazzal együtt adva az MPA-expozíció 30%-kal csökkent egyetlen adag mikofenolát-mofetil adag beadása után.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Megfigyelték, hogy nem volt hatásuk az MPA biohasznosulására.

A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerek (pl.: isavukonazol, telmizartán)

Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. Ezért elővigyázatosság ajánlott, ha ezeket a gyógyszereket és a Myclausen-t egyidejűleg alkalmazzák.

Isavukonazol

Az MPA-expozíció ($AUC_{0-\infty}$) 35%-os növekedését figyelték meg, ha isavukonazzal egyidejűleg alkalmazták.

Telmizartán

Telmizartán és mikofenolát-mofetil együttadása az MPA koncentrációjának körülbelül 30%-os csökkenését eredményezi. A telmizartán a PPAR gamma (peroxiszóma proliferátor-aktivált gamma-receptor) expresszójának erősítésével megváltoztatja az MPA eliminációját, amely egy fokozott uridin-difoszfát-glükuroniltranszferáz-izoform 1A9 (UGT1A9)-expressziót és aktivitást eredményez. Összehasonlítva a transzplantátum kilökődési arányokat, a graftvesztés arányát vagy a nemkívánatos események profilját a mikofenolát-mofetil és egyidejűleg telmizartán kezelésben részesülő betegek és a telmizartán nélkül mikofenolát-mofetil kezelésben részesülők között, a farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer interakciónak nem volt észlelhető klinikai következménye.

Ganciclovir

Az orális mikofenolát és iv. ganciclovir szokásos dózisának egyszeri adagolása alapján várható, hogy a szerek együttes adása (a kompetíció renális tubuláris szekrécióért) MPAG és ganciclovir koncentráció növekedését eredményezi, ismerte a vesekárosodás hatását a mikofenolát-mofetil (lásd 4.2 pont) és a ganciclovir farmakokinetikájára. Az MPA farmakokinetikájának jelentős változása nem várható, ezért a Myclausen dózismódosítása nem szükséges. Vesekárosodás esetén, ha a Myclausen-t, a ganciclovirt vagy előanyagait, pl. a valganciclovirt együtt adják, a figyelembe kell venni ganciclovir adagolási útmutatását és a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók

Az orális fogamzásgátlók farmakodinamikáját és farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil együttes alkalmazása nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben (lásd 5.2 pont).

Rifampicin

A ciklosporint nem szedő betegeknél a mikofenolát-mofetil és rifampicin együttadása az MPA- expozíció (AUC_{0-12h}) 18 %-kal azaz, 70 %-ra történő csökkenését eredményezte. Ezért rifampicinnel történő együttadás esetén ajánlatos az MPA expozíciós-szinteket ellenőrizni és a Myclausen dózisokat megfelelően módosítani úgy, hogy a klinikai hatás fennmaradjon.

Szevelamer

Megfigyelték, hogy a mikofenolát-mofetil és szevelamer együttadása 30 %-kal csökkentette az MPA C_{max} - és 25 %-kal az AUC_{0-12} -értékeket, klinikai következmények nélkül (pl. szervkilökődés). Ajánlott a Myclausen-t legalább egy órával a szevelamer adása előtt, vagy három órával utána bevenni, hogy minimális legyen az MPA felszívódására gyakorolt hatása. A szevelamert kivéve, nincsenek adatok a mikofenolát-mofetil foszfátkötőkkel történő együttadásáról.

Takrolimusz

Májtranszplantált betegeknél a mikofenolát-mofetil- és takrolimusz-kezelés indításakor a mikofenolát-mofetil aktív metabolitjának, az MPA-nak az AUC vagy C_{max} értékére a takrolimusz együttadása nem volt jelentős hatással. Azonban a takrolimusz AUC kb. 20 %-kal emelkedett, mikor többszöri adag mikofenolát-mofetilt (naponta kétszer 1,5 g) adtak be takrolimuszt szedő májtranszplantált betegeknek. Azonban veseátültetett betegeknél úgy tűnt, hogy a takrolimusz koncentrációját a mikofenolát-mofetil nem változtatta meg (lásd 4.4 pont).

Élő vakcinák

Élő vakcinákat nem szabad immunkárosodott betegeknél beadni. A más vakcinákra adott antitest válaszok csökkenhetnek (lásd még 4.4 pont).

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Lehetséges kölcsönhatások

A probenecid és mikofenolát-mofetil együttadása majmokban 3-szorosára emeli az MPAG AUC-jét, tehát az egyéb szerek, melyekről ismert, hogy renális tubuláris szekrécióval ürülnek, kiszoríthatják az MPAG-t, így az MPAG, vagy a tubuláris szekréción áteső egyéb gyógyszer plazmakoncentrációja emelkedhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A mikofenolát szedése alatt a terhességet el kell kerülni. Ezért a fogamzóképes nőknek legalább egy megbízható fogamzásgátló módszert (lásd 4.3 pont) kell alkalmazniuk a Myclausen-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hétig, kivéve ha az önmegtartóztatás a választott fogamzásgátló módszer. Célszerű két, egymást kiegészítő fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása.

Terhesség

A Myclausen terhesség alatt ellenjavallt, kivéve ha megfelelő alternatív kezelési módszer nem áll rendelkezésre, amely megakadályozza a szervkilökődést. A terhesség alatti véletlen alkalmazás kizárása érdekében a kezelést nem szabad elkezdeni olyan fogamzóképes nőknél, akiknek nincs negatív terhességi teszt eredményük (lásd 4.3 pont).

A reprodukciós potenciállal rendelkező nőbetegekkel tudatni kell a kezelés megkezdésekor a vetélés és a veleszületett rendellenességek emelkedett kockázatát és tanácsot kell adni a terhességmegelőzésre és a terhesség tervezésére vonatkozóan.

A Mycophenolate mofetil Teva-terápia megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek kettő, legalább 25 mIU/ml érzékenységgű negatív szérum vagy vizelet terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, hogy kizárják az embrió véletlen mikofenolát-expozícióját. Javasolt, hogy a második teszt elvégzése, 8-10 nappal az első teszt elvégzése után történjen. Ha a transzplantátumok elhalálozott donoroktól származnak, és így a két terhességi teszt elvégzése nem lehetséges 8-10 nap különbséggel még a kezelés megkezdése előtt (a transzplantált szerv hozzáférhetőségének időzítése miatt), a terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt azonnal, a következő tesztet pedig 8-10 nappal később kell elvégezni. Amennyiben klinikailag indokolt (pl: nem megfelelő fogamzásgátlás esetén), a terhességi tesztet meg kell ismételni. Minden terhességi teszt eredményét meg kell beszélni a beteggel. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ha a kezelés során terhesség következik be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A mikofenolát emberre erősen teratogén, a terhesség alatti expozíció a spontán vetélések és a veleszületett rendellenességek megnövekedett kockázatával jár.

- A mikofenolát-mofetil expozíciónak kitett terhes nők 45-49%-ánál jelentettek spontán abortuszt, összehasonlítva a 12% és 33% közé eső értékkel, amelyet olyan szervátültetett betegeknek jelentettek, akiket nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezeltek.
- Irodalmi adatok alapján az élveszületések 23-27%-ában fordult elő fejlődési rendellenesség olyan nők esetében, akik a terhesség alatt mikofenolát-mofetil expozíciónak voltak kitéve (míg a fejlődési rendellenességek kockázata a teljes populációban az élveszületések körülbelül 2-3%-a, és szervátültetésen átesett, nem mikofenolát-mofetillel, hanem más immunszuppresszánsokkal kezelt betegek esetében az élveszületések körülbelül 4-5 %-a).

A forgalombahozatalt követően veleszületett fejlődési rendellenességeket, beleértve több szervet egyszerre érintő fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan betegek gyermekeinél, akik a terhesség alatt Myclausen-kezelést kaptak más immunszuppresszánsokkal kombinációban. A következő rendellenességeket jelentették a leggyakrabban:

- A fül rendellenességei (pl. kóros alakú vagy hiányzó külsőfül), külső hallójárat atresia (középfül).
- Arcfejlődési rendellenességek, mint például ajakhasadék, szájpadhasadék, micrognathia és távol ülő szemüreg.
- A szem rendellenességei (pl. coloboma).
- Veleszületett szívbetegségek, például pitvari és kamrai septum defectus.
- Az ujjak fejlődési rendellenességei (pl. polydactylia, syndactylia).
- Tracheo-oesophagealis fejlődési rendellenességek (pl. nyelöcső atresia).
- Az idegrendszer fejlődési rendellenességei, mint például spina bifida.
- Vesefejlődési rendellenességek.

Ezenkívül a következő fejlődési rendellenességek elszigetelt eseteit jelentették:

- Microphthalmia
- Veszületett plexus chorioideus cysta
- Septum pellucidum agenesia
- Nervus olfactorius agenesia

Állatokon végzett vizsgálatok reprodukció toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás:

Korlátozott adatok azt mutatják, hogy a mikofenolsav kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a mikofenolsav súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőn, a Myclausen ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Férfiak

A korlátozottan rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok nem utalnak a fejlődési rendellenességek vagy a vetélés fokozott kockázatára az apa mikofenolát-mofetil expozícióját követően.

Az MPA erős teratogén. Nem ismert, hogy az MPA jelen van-e a spermában. Állatkísérletek adataiból végzett számítások alapján a nőkbe potenciálisan átvihető MPA maximális mennyisége olyan kevés, hogy nem valószínű, hogy hatása lenne. A mikofenolát állatkísérletekben genotoxikusnak bizonyult a humán terápiás expozíciót csak kismértékben meghaladó koncentrációknál, így a spermiumokra kifejtett genotoxikus hatás kockázata nem zárható ki teljesen.

Ezért a következő megelőző intézkedések ajánlottak. A szexuálisan aktív férfi betegeknek valamint női partnereiknek javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása a férfi betegek kezelése alatt és a mikofenolát-mofetil kezelés befejezését követően még legalább 90 napig. Egy képzett egészségügyi szakembernek a reprodukció potenciállal rendelkező férfi betegeket tájékoztatnia kell, és meg kell beszélnie a gyermeknemzés lehetséges kockázatait.

Termékenység

A mikofenolát-mofetilnek nem volt hatása hím patkányok fertilitására, a legmagasabb, 20 mg/ttkg/nap adag beadása után sem. Az ezzel az adaggal elért szisztémás koncentráció 2-3-szorosa az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak veseátültetett betegeknél, és 1,3-2-szerese az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után mérhető koncentrációnak szívátültetett betegeknél. Egy nőstény patkányokkal végzett fertilitási és reprodukció vizsgálatban 4,5 mg/ttkg/nap orális dózisok fejlődési rendellenességet okoztak (anophthalmia, agnathia és hydrocephalus) az első utódgeneráción, anyai toxicitást azonban nem észleltek. A szisztémás koncentráció ennél a dózisonál az ajánlott 2 g/nap klinikai adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,5-szöröse volt veseátültetett, és az ajánlott 3 g/nap adaggal elért klinikai koncentráció kb. 0,3-szorosa volt szívátültetett betegeknél. Nem figyeltek meg hatást az anyák vagy a következő generáció fertilitására vagy reprodukció paramétereire.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mikofenolát-mofetil mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

A mikofenolát-mofetil aluszékonyságot, zavartságot, szédülést, remegést vagy alacsony vérnyomást okozhat, ezért a betegeknek azt tanácsolják, hogy gépjármű vezetése vagy gépek kezelése esetén óvatosan járjanak el.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A hasmenés (52,6%-ig), a leukopenia (45,8%-ig), a bakteriális infekció (39,9%-ig) és a hányás (39,1%-ig) voltak a leggyakoribb és/vagy súlyos mellékhatások, amelyek összefüggtek a mikofenolát-mofetil ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal történő kombinációs alkalmazásával. Az is bizonyított, hogy egyes fertőzések nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások az 1. táblázatban találhatóak, a MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva. Az egyes mellékhatásokhoz tartozó gyakorisági kategória az alábbi konvención alapul: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Mivel bizonyos mellékhatások gyakorisági kategóriáira vonatkozóan nagy különbségek figyelhetők meg a különböző transzplantációs indikációkban, így a vese-, a máj-, és a szívtranszplantáción átesett betegekre vonatkozó gyakorisági kategóriák külön feltüntetve szerepelnek

1. táblázat: Mellékhatások

Mellékhatás (MedDRA)	Vesetranszplantáció	Májtranszplantáció	Szívtranszplantáció
Szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			
Bakteriális fertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gombás fertőzés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Protozoon fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vírusfertőzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			
Jóindulatú bőrdaganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Lymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Lymphoproliferatív rendellenességek	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Daganat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrrák	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tiszta vörösvérsejt aplasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Csontvelő-elégtelenség	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Ecchymosis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Leukocytosis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Leukopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancytopenia	Gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Pseudolymphoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Acidózis	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypercholesterolemia	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperkalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hyperlipidaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Hypocalcaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hypokalemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypomagnesiaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori

Hyperuricaemia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Köszvény	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Testsúlycsökkenés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Pszichiátriai kórképek			
Zavartság	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Depresszió	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Insomnia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Nyugtalanosság	Nem gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Szorongás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Abnormális gondolatok	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Szédülés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypertonia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Paraesthesia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Somnolentia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Tremor	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Convulsio	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Dysgeusia	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Tachycardia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypertensio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hypotensio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Lymphocele	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vénás trombózis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Vazodilatáció	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Bronchiectasia	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspnoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Pleuralis folyadékgyülem	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Tüdőfibrózis	Nagyon ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasi puffadás	Gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Colitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Csökkent étvágy	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Diarrhoea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Esophagitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Eructatio	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Flatulencia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Gastritis	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis haemorrhagia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gastrointestinalis fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Gingiva hyperplasia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Ileus	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Szájnyálkahártya-fekély	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Nausea	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pancreatitis	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Stomatitis	Gyakori	Gyakori	Gyakori

Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hypogammaglobulinemia	Nem gyakori	Nagyon ritka	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Emelkedett laktátdehidrogenáz-szint a vérben	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett májenzimszint	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hepatitis	Gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sárgaság	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei			
Acne	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Alopecia	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Bőrkiütés	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Bőr-hypertrophia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Izomgyengeség	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Emelkedett húgysavsztint a vérben	Nem gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Haematuria	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Vesekárosodás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hidegrázás	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Oedema	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hernia	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Rossz közérzet	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Fájdalom	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Pyrexia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>De novo</i> purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladáshoz vezető szindróma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Rosszindulatú folyamatok

Az immunszuppresszív kombinációban alkalmazott gyógyszerek, így a mikofenolát-mofetil is növeli a lymphomák és más rosszindulatú folyamatok kifejlődésének kockázatát, különösen a bőrön (lásd 4.4 pont). A hároméves biztonságossági adatok vese- és szívátültetett betegeken nem mutattak váratlan változásokat a malignus folyamatok incidenciájában az 1 éves adatokhoz hasonlítva. A májátültetett betegek követési periódusa legalább 1 év, de kevesebb mint 3 év volt.

Fertőzések

Minden immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg fokozottan veszélyeztetett a bakteriális, virális és fungális fertőzések szempontjából (amelyek némelyike végzetes kimenetelű is lehet), beleértve azokat, amelyeket oportunisták ágens és látens virális reaktiváció okoz. A kockázat a teljes

immunszuppresszív terheléssel növekszik (lásd 4.4 pont). A legsúlyosabb fertőzések a sepsis, a peritonitis, a meningitis, az endocarditis, a tuberculosis és az atípusos mikobaktérium fertőzés volt. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló opportunisták a mikofenolát-mofetil (2 g vagy 3 g naponta) és más immunszuppresszív szerek kombinált alkalmazásakor, vese-, szív-, és májátültetett betegeknél, legalább 1 éves követés alatt: mucocutan candidiasis, CMV-viraemia/ szindróma és herpes simplex fertőzés. A CMV-viraemia/szindróma a betegek 13,5%-ánál fordult elő. Polyomavírussal (BK vírussal) összefüggő neprothia és JC vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit is jelentették immunszuppresszív (beleértve mikofenolát-mofetil) kezelésben részesülő betegeknél.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A cytopeniák, beleértve a leukopeniát, anaemiát, thrombocytopeniát, pancytopeniát, a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek, amelyek haemorrhagiák és fertőzések kialakulását okozhatják, illetve hozzájárulhatnak azok kialakulásához (lásd 4.4 pont). Agranulocytosist és neutropeniát jelentettek, ezért a mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegek rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). Aplasticus anaemiát és csontvelő-elégtelenséget jelentettek mikofenolát-mofetil-kezelésben részesülő betegeknél, amelyek közül egyes esetek halálos kimenetelűek voltak. Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek mikofenolát-mofetillel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Rendellenes neutrophil morfológia izolált eseteit, beleértve szerzett Pelger-Huet-szindrómát figyeltek meg mikofenolát-mofetillel kezelt betegeknél. Ezek az elváltozások nem társulnak károsodott neutrophil működéssel. A hematológiai vizsgálatok során ezek a változások „balra tolt” neutrophil érettségre emlékeztethetnek, amit az immunszuppresszált betegeknél, csakúgy, mint azoknál, akik mikofenolát-mofetilt kapnak, tévesen fertőzés jeleként értelmezhetnek.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A legsúlyosabb gastrointestinalis rendellenességek az ulceratio és a haemorrhagia volt, amelyek a mikofenolát-mofetillel összefüggő kockázatként ismertek. Száj-, nyelőcső-, gyomor-, nyombél-, és intestinalis fekélyeket, amelyek gyakran haemorrhagiával súlyosbodtak, illetve haematemesist, melaenát és gastritis haemorrhagias formáit, valamint colitist is gyakran jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatok során. A leggyakrabban jelentett gastrointestinalis rendellenességek a hasmenés, a hányinger és a hányás volt. A mikofenolát-mofetil-kezeléssel összefüggő hasmenésben szenvedő betegeknél végzett endoszkópos vizsgálat bélboholy-atrophia izolált eseteit tárta fel (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az angioneurotikus ödémát és az anafilaxiás reakciót is.

Terhesség, gyermekágy és perinatális állapotok

Spontán abortusz eseteit jelentették, főleg az első trimeszterben mikofenolát-mofetil-expozíciónak kitett betegeknél, lásd 4.6 pont.

Veleszületett fejlődési rendellenességek

Veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg a forgalomba hozatalt követően olyan betegek gyermekeinél, akik mikofenolát-mofetilt más immunszuppresszánsokkal kombinációban kaptak, lásd 4.6 pont.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Mikofenolát-mofetillel és más immunszuppresszánsokkal kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség és tüdőfibrosis elszigetelt eseteit jelentették, amelyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Beszámoltak bronchiectasiáról is gyermekeknél és felnőtteknél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Hypogammaglobulinaemiát jelentettek mikofenolát-mofetilt más immunszuppresszánsokkal kombinációban kapó betegeknél.

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

A pivotális vizsgálatok során nagyon gyakran jelentettek oedemát, beleértve a perifériás-, arc- és scrotalis oedemát. Nagyon gyakran jelentettek musculoskeletális fájdalmat is, mint például a myalgia, a nyak-, és a hátfájdalom.

A mikofenolát-mofetil és a mikofenolsav kapcsán a forgalomba hozatalt követően beszámoltak *de novo* purinszintézis-gátlókkal összefüggő akut gyulladáshoz kapcsolódó szindrómáról, amely paradox proinflammatorikus reakcióként következett be; ebben az állapotban láz, ízületi fájdalom, ízületi gyulladás, izomfájdalom és a gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintjének emelkedése jelentkezett. Szakirodalmi esettanulmányokban gyors javulásról számoltak be a gyógyszer abbahagyása után.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Egy klinikai vizsgálatban, melyben 92 gyermekkorú (2-18 éves) beteg vett részt, akik 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt kaptak orálisan naponta kétszer, a mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a naponta kétszer 1 g mikofenolát-mofetilt kapó felnőtteken tapasztaltakhoz. A kezeléssel kapcsolatba hozható alábbi mellékhatások a felnőttekkel összehasonlítva, a pediátriai betegeken, különösen a 6 éves kor alatti gyermekeken voltak gyakoribbak: hasmenés, sepsis, leukopenia, anaemia és fertőzés.

Idősek

Az idősebbek (≥65 év) esetében általában nagyobb a mellékhatások veszélye az immunszuppresszió miatt. A mikofenolát-mofetilt az immunszuppresszív kombináció részeként kapó idősebb betegeknél bizonyos fertőzéseknek (ezen belül a szövetinvaszív CMV-betegségnek is) nagyobb lehet a kockázata, és valószínűleg a gastrointestinalis vérzés és tüdőödéma kockázata is nagyobb, mint fiatalabb betegeken.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. FÜGGELÉKBEN található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mikofenolát-mofetil túlادagolásáról szóló adatok a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követő időszakból származnak. Ezen esetek többségében nem jelentettek mellékhatást. Azokban a túlادagolási esetekben, amelyekben mellékhatást észleltek, az események a gyógyszer ismert biztonságossági profilján belül maradtak.

Várható, hogy a mikofenolát-mofetil túlادagolása az immunrendszer túlzott szuppressziójához, a fertőzések iránti érzékenység növekedéséhez és csontvelő szuppresszióhoz vezet (lásd 4.4 pont). Ha neutropenia fejlődik ki, a Myclausen adagolását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Klinikailag jelentős mennyiségű MPA vagy MPAG nem távolítható el hemodialízissel. Epesav szekvesztránok, mint pl. a kolesztiramin, a gyógyszer enterohepatikus körforgásának csökkentésével eltávolíthatják az MPA-t (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, ATC kód L04AA06

Hatásmechanizmus

A mikofenolát-mofetil az MPA 2-morfolinoetil észtere. Az MPA az IMPDH szelektív, nem kompetitív, reverzibilis gátlója, ezért gátolja a guanozin nukleotid szintézis *de novo* útját anélkül, hogy beépülne a DNS-be. Minthogy a T-, és B-lymphocyták proliferációja döntően a purinok *de novo* szintézisétől függ, más sejttípusok fel tudják használni a kisegítő utakat is, így az MPA-nak erősebb a citosztatikus hatása a lymphocytákon mint más sejteken.

Az IMPDH gátlásán és a lymphocyták ebből eredő deprivációján kívül az MPA a lymphocyták metabolikus programozásáért felelős sejtes ellenőrző pontokat is befolyásolja. Humán CD4+ T-sejtek felhasználásával kimutatták, hogy az MPA a lymphocyták transzkripciós aktivitását a proliferatív állapotból az anyagcsere és a túlélés szempontjából fontos katabolikus folyamatok felé tolja el, ami a T-sejtek anerg állapotához vezet, amelynek következtében a sejtek nem reagálnak a specifikus antigénjükre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Oralis adás után a mikofenolát-mofetil gyorsan és nagymértékben felszívódik és preszisztémás metabolizmus során aktív metabolittá, MPA-vá alakul. Mint azt az akut kilökődés gátlása bizonyítja, vesetranszplantáció után a mikofenolát-mofetil immunszuppresszív hatása az MPA koncentrációtól függ. Az orális mikofenolát-mofetil átlagos biohasznosulása az MPA AUC alapján az iv. adott mikofenolát-mofetilének 94 %-a volt. Étél nem befolyásolta a felszívódás mértékét (MPA AUC), amikor naponta kétszer 1,5 g-ot adtak veseátültetett betegeknek. Az MPA C_{max} viszont 40 %-kal csökkent étel jelenlétében. A mikofenolát-mofetil orális adás után nem mérhető szisztémásan a plazmában.

Eloszlás

Az enterohepatikus körforgás miatt a plazma-MPA koncentráció másodlagos emelkedése figyelhető meg 6 - 12 órával a beadás után. Ha kolesztiraminnal (4 g naponta háromszor) együtt adják, az MPA AUC 40 %-kal csökken, ami nagyfokú enterohepatikus körforgásra utal.

Az MPA a klinikailag releváns koncentrációkban 97 %-ban kötődik a plazma albuminhoz.

A transzplantáció utáni korai periódusban (<40 nappal a transzplantáció után) a vese-, szív- és májátültetett betegek MPA AUC-értékei kb. 30%-kal és C_{max} -értékei kb. 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint a transzplantáció utáni késői periódusban (3 - 6 hónappal a transzplantáció után).

Biotranszformáció

Az MPA-t lényegében a glukuronil transferáz (UGT1A9 izoform) metabolizálja az MPA inaktív fenolos glukuronidjává (MPAG). *In vivo* az MPAG visszaalakul szabad MPA-vá az enterohepatikus körforgáson keresztül. Egy kis mennyiségű acilglukuronid (AcMPAG) is keletkezik. Az AcMPAG farmakológiailag aktív, és valószínűleg felelős a mikofenolát-mofetil (MMF) néhány mellékhatásáért (hasmenés, leukopenia).

Elimináció

Elhanyagolható mennyiség ürül MPA formájában (a beadott adag < 1 %-a) a vizelettel. Oralisan adott, radioaktívan jelölt mikofenolát-mofetil esetén a beadott adag teljesen visszanyerhető volt; 93 % a vizeletből és 6 % a székletből. A beadott adag túlnyomó része (kb. 87 %) MPAG formájában ürül a vizelettel.

Klinikailag tapasztalt koncentrációk esetén az MPA és az MPAG nem távolíthatók el hemodialízissel. Magas MPAG plazmakoncentrációknál azonban (> 100 µg/ml) kis mennyiségű MPAG eltávolítható. Az enterohepatikus körforgásra ható gyógyszerek, az epesavkötő gyógyszerek, mint például a kolesztiramin az MPA AUC-jét csökkentik (lásd 4.9 pont).

Az MPA diszpozíciója több transzportertől függ. Az MPA diszpozíciójában organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) és a multidrug-rezisztencia-asszociált protein 2 (MRP2) vesznek részt. Az OATP izoformok, az MRP2 és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) a

glükuronidok biliáris exkréciójához kapcsolódó transzporterek. A multidrug-rezisztencia protein 1 (MDR1) szintén képes az MPA-t transzportálni, de az abszorpció folyamatban való részvétele korlátozottan tűnik. A vesében az MPA és metabolitjai potens módon kölcsönhatásba lépnek a vese organikus anion transzportereivel.

Az enterohepatikus recirkuláció akadályozza az MPA diszpozíciós paramétereinek pontos meghatározását; csak látszólagos értékek adhatók meg. Egészséges önkénteseknél és autoimmun betegségben szenvedő betegeknél 10,6 l/óra, illetve 8,27 l/óra közelítő clearance értékeket és 17 órás felezési időt figyeltek meg. Transzplantált betegeknél az átlagos clearance értékek magasabbak (11,9-34,9 l/óra) és az átlagos felezési idő értékek rövidebbek (5-11 óra) voltak, kevés különbséggel a vese-, máj- és szívtranszplantált betegek között. Az egyes betegeknél ezek az eliminációs paraméterek az egyéb immunszuppresszánsokkal való együttes kezelés típusától, a transzplantáció után eltelt időtől, a plazma albumin koncentrációjától és a vesefunkciótól függően változnak. Ezek a tényezők magyarázzák, hogy miért csökken az expozíció, ha a mikofenolát-mofetil-et ciklosporinnal együtt adják (lásd 4.5 pont), és hogy a plazmakoncentrációk miért hajlamosak idővel növekedni a közvetlenül a transzplantáció után megfigyeltekhez képest.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy egyszeri adagolású klinikai vizsgálatban (6 személy/csoport) a súlyos, krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken (glomerulus filtrációs ráta $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) az átlagos plazma MPA AUC 28 - 75 %-kal magasabb volt a normális egészséges, vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő egyének átlagánál. Az átlagos, egy dózis után mért MPAG AUC 3 - 6-szor magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedőkön, mint enyhe vesekárosodásban szenvedő vagy normális egészséges egyének; ami arra utal, hogy az MPAG a vesén keresztül ürül. Többször beadott mikofenolát-mofetil adagokat súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgáltak. Nincsenek adatok súlyos krónikus vesekárosodásban szenvedő szívátültetett vagy májátültetett betegeken.

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátum

Késleltetett funkciójú vesetranszplantátummal rendelkező betegeken transzplantáció után az átlagos MPA AUC_{0-12 óra} hasonló volt a nem késleltetett funkciójú transzplantátumot kapott betegekéhez. Az átlagos plazma MPAG AUC_{0-12 óra} 2-3-szor nagyobb volt, mint transzplantáció utáni nem késleltetett szervfunkciójú betegeken. Késleltetett funkciójú transzplantált vesével rendelkező betegeken átmenetileg emelkedhet a plazma MPA szabad frakciója és koncentrációja. A Myclausen adagjának módosítása nem feltétlenül szükséges.

Májkárosodás

Alkoholos cirrhotikus önkénteseken a májban az MPA-glükuronidot képző folyamatot a máj parenchymás betegsége gyakorlatilag nem befolyásolta. A májbetegség hatása ezekre a folyamatokra valószínűleg a kérdéses betegségtől függ. Az elsősorban epekárosodással járó májbetegség, mint pl. a primer biliaris cirrhosis, eltérő hatást mutathat.

Gyermekek

A farmakokinetikai paramétereket 49 pediátriai (2-18 év közötti) veseátültetett betegen vizsgálták 600 mg/m² mikofenolát-mofetilt adva orálisan, naponta kétszer. Ezzel az adaggal a felnőtt veseátültetett betegekéhez hasonló MPA AUC volt elérhető, ezek a felnőtt betegek naponta kétszer 1 g mikofenolát-mofetilt kaptak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban. Az MPA AUC értékek hasonlóak voltak a korai és késői poszttranszplantációs periódusban.

Idősebbek

Úgy találták, hogy a mikofenolát-mofetil és metabolitjainak farmakokinetikája nem változik meg transzplantált geriátriai (≥ 65 év) betegeknél, összehasonlítva fiatalabb transzplantált betegek adataival.

Oralis fogamzásgátlásban részesülő betegek

A mikofenolát-mofetilt (naponta kétszer 1 g) és egyidejűleg etinilösztadiolt (0,02 mg - 0,04 mg), levonorgesztrelt (0,05 mg - 0,20 mg); dezogesztrelt (0,15 mg) vagy gesztodent (0,05 mg - 0,10 mg)

tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló kezelést adtak 18 nem transzplantált nőnek (nem szedtek más immunszuppresszív szert) 3 egymást követő menstruációs ciklusban. A mikofenolát-mofetil nem gyakorolt klinikailag értékelhető hatást az orális fogamzásgátlók ovulációgátló hatására. Az LH, FSH és progesteron szérumszintek nem változtak meg szignifikánsan. Az orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját a mikofenolát-mofetil együttadása klinikailag releváns mértékben nem befolyásolta (lásd még a 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kísérleti modelleken a mikofenolát-mofetilnek nem volt tumorképző hatása. Az állatokkal végzett karcinogenitás vizsgálatokban a legmagasabb vizsgált dózis olyan szisztémás koncentrációt eredményezett (AUC vagy C_{max}), amely kb. 2 - 3-szorosa volt a veseátültetett betegekben megfigyeltnek, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után; és 1,3 - 2-szerese volt a szívátültetett betegekben észleltnek az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadása után.

Két genotoxicitási vizsgálatban (*in vitro* egér lymphoma vizsgálat és *in vivo* egér csontvelő micronucleus teszt) kiderült, hogy a mikofenolát-mofetil kromoszómaaberrációt okozhat. Ez a hatás kapcsolatos lehet a farmakodinamikai hatásmóddal, azaz a nukleotid szintézis gátlásával arra érzékeny sejtekben. Az egyéb *in vitro* tesztek, melyekkel gén mutáció mutatható ki, nem igazoltak genotoxikus hatást.

Patkányokkal és nyulakkal végzett teratológiai vizsgálatokban magzatreszorpció és fejlődési rendellenesség fordult elő 6 mg/ttkg/nap adagnál a patkányoknál (anophtalmia, agnathia, hydrocephalus) és 90 mg/ttkg/nap adagnál a nyulaknál (cardiovascularis és renális eltérések, pl. ectopia cordis, ectopiás vesék, diaphragma és köldöksérv), anyai toxicitás jelei nélkül. A szisztémás koncentráció ezeken a szinteken kb. azonos vagy kevesebb mint a klinikai koncentráció 0,5-szöröse, az ajánlott 2 g/nap klinikai adag beadása után veseátültetett betegekben; és kb. 0,3-szorosa az ajánlott 3 g/nap klinikai adag beadásával elért szintnek szívátültetett betegekben (lásd 4.6 pont).

A patkányon, egéren, kutyán és majmon végzett toxikológiai vizsgálatokban a mikofenolát-mofetil elsősorban a vérképző és nyirokrendszert befolyásolta. Ezek a hatások olyan plazmaszinteken jelentkeztek, melyek megegyeznek, vagy kisebbek, mint a klinikai plazmaszint a vesetranszplantáció esetén ajánlott 2 g/nap dózis beadása után. Gastrointestinalis hatásokat figyeltek meg kutyán, olyan plazmaszintekkel, melyek megegyeztek vagy kisebbek voltak, mint az ajánlott adagolás után mérhető klinikai plazmaszint. Dehidrációnak megfelelő gastrointestinalis és renális hatásokat is megfigyeltek majmon a legmagasabb dózisszinten (a szisztémás szintek egyenlőek vagy magasabbak mint a klinikai szintek). Úgy látszik, hogy a mikofenolát-mofetil nem klinikai toxicitási jellemzői megfelelnek a humán klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknak, tehát így relevánsabb biztonsági adatok állnak rendelkezésre a betegpopulációra vonatkoztathatóan (lásd még 4.8 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Hidegduzzadó keményítő (kukorica)

Kroszkarmellóz-nátrium

Povidon (K-30)

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat

Zselatin

Titán-dioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 kemény kapszulát tartalmazó PVC-alumínium buborékcsomagolás.

Egy kartondobozban vagy 100, vagy 300 kemény kapszula található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/647/003-004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. október 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. május 27

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/](http://www.ema.europa.eu/)) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv

Nem alkalmazható.

- Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az oktatási anyag és a terhességet utánkövető kérdőív tartalmát és formátumát, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módját, valamint a program minden egyéb aspektusát a nemzeti hatósággal jóváhagyatni.

Az oktatóanyag célja annak biztosítása, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek tisztában legyenek a teratogenitással és a mutagenitással, a terhességi teszt Myclausen terápia megkezdése előtti szükségességével, a férfiakra és nőkre vonatkozó fogamzásgátlási követelményekkel, valamint azzal, hogy mi a teendő, ha a Myclausen-kezelés alatt terhesség következik be.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell bizonyosodnia arról, hogy minden tagállamban, ahol a Myclausen forgalomban van, minden egészségügyi szakember és beteg, aki a Myclausen-et várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza, megkapja a következő oktatóanyagot:

- Oktatóanyag szakorvosok részére
- Tájékoztató betegek részére

A szakorvosoknak szóló oktatóanyagoknak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek részére

A betegeknek szóló információs csomagoknak a következőket kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Útmutató betegek részére

Az oktatóanyagot a jelen eljárás lezárásától számított négy hónapon belül kell implementálni, és a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

A betegek és az egészségügyi szakemberek részére külön útmutatót kell készíteni. A betegeknek szóló útmutatóban a szöveget el kell különíteni férfiakra és nőkre vonatkozóan. Az útmutatóknak a következő területeket kell lefedniük:

- Minden útmutatóban a bevezető rész tájékoztatja az olvasót arról, hogy az útmutató célja annak elmagyarázása, hogy a magzati expozíciót el kell kerülni és hogyan kell minimalizálni a mikofenolát-mofetillel összefüggő születési rendellenességek és vetélés kockázatát. Megmagyarázza, hogy bár az adott útmutató nagyon fontos, nem tartalmaz teljes körű tájékoztatást a mikofenolát-mofetilre vonatkozóan, és az alkalmazási előírást (egészségügyi szakembereknek), illetve a gyógyszerhez mellékelt beteg tájékoztatót (betegeknek) is figyelmesen el kell olvasni.
- A mikofenolát-mofetil emberre gyakorolt teratogén és mutagén hatására vonatkozó háttérinformációk. Ez a fejezet a mikofenolát-mofetil teratogenitására és mutagenitására vonatkozó háttérinformációkat tartalmazza. Részletesen leírja a kockázat jellegét és fontosságát az alkalmazási előírásban megadott információkkal összhangban. Az ebben a fejezetben megadott információk segítik a kockázat helyes értelmezését és megmagyarázzák a következő terhesség megelőző intézkedéseket. Az útmutatóknak tartalmaznia kell, hogy ezt a gyógyszert a betegek senki másnak nem adhatják át.
- Betegeknek szóló tanácsok: Ez a fejezet hangsúlyozza, hogy fontos a betegek és az egészségügyi szakemberek közötti mélyreható, informatív és folyamatos párbeszéd a mikofenolát-mofetillel összefüggő, terhesség esetén fellépő kockázatról és a releváns kockázatsökkentő eljárásokról, beleértve – amennyiben lehetséges - az alternatív kezelési lehetőségeket. Kiemelten fontos a terhességet előre megtervezni.
- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége: Fogamzásgátlásra vonatkozó követelmények a reprodukciós potenciállal rendelkező betegek részére a mikofenolát-mofetil kezelés előtt, alatt és után. A fogamzásgátlásra vonatkozó követelményeket a szexuálisan aktív férfiak (beleértve a vazektómián átesett férfiakat is) és fogamzóképes nőbetegek részére kell elmagyarázni. Világosan közölni kell, hogy a mikofenolát-mofetil-kezelés előtt, alatt és után fogamzásgátlás szükséges, beleértve azt is, hogy a kezelés befejezése után mennyi ideig kell a fogamzásgátlást folytatni.

Továbbá, a nőkre vonatkozó szövegnek el kell magyaráznia a mikofenolát-mofetil terápia megkezdése előtt és alatt elvégzendő terhességi tesztekre vonatkozó követelményeket, beleértve a terápia megkezdése előtti két negatív terhességi tesztre vonatkozó ajánlást, valamint ezeknek a teszteknek a megfelelő időben történő elvégzését. A kezelés során az egymást követő terhességi tesztek szükségességét is meg kell magyarázni.

- A betegek számára javasolt, hogy ne adjanak vért a mikofenolát-kezelés során és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. Továbbá a férfiak nem adhatnak spermát a mikofenolát-kezelés során, illetve 90 napig a kezelés befejezése után.
- Tanácsok mikofenolát-mofetil-kezelés alatt vagy röviddel a kezelés után bekövetkező terhesség vagy annak gyanúja esetére. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ne hagyják abba a mikofenolát-mofetil szedését, de azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal. Meg kell magyarázni, hogy a megfelelő döntéseket, az adott beteg esetében, az egyéni előny-kockázat értékelés alapján hozzák meg, a kezelőorvos és a beteg közötti megbeszélés során.

A terhességet utánkövető kérdőívet, amely magába foglalja a terhesség alatti expozíció részleteit, az időzítést és dózist, a terápia időtartamát a terhesség előtt és alatt, az együttadott gyógyszereket, az ismert teratogén kockázatokat és a veleszületett rendellenességek részletes leírását, a nemzeti hatósággal jóvá kell hagyatni, és a jelen eljárás lezárásától számított négy hónapon belül kell implementálni.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 500 mg filmtabletta
Mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Myclausen filmtablettát kellő gondossággal kell alkalmazni.
A tablettát nem szabad eltörni vagy összetörni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/647/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Myclausen 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 500 mg filmtabletta
Mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg mikofenolát-mofetil tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

150 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Myclausen filmtablettát megfelelő gondossággal kell alkalmazni.
A tablettát nem szabad eltörni vagy összetörni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/647/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Myclausen 500 mg

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 500 mg filmtabletta
Mikofenolát-mofetil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Passauer Pharma GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 250 mg kemény kapszula
Mikofenolát-mofetil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg mikofenolát-mofetil kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 kemény kapszula
300 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Myclausen kapszulát kellő gondossággal kell alkalmazni.
Ne nyissa fel vagy törje össze a kapszulát, ne lélegezze be a kapszulában lévő port, és kerülje el, hogy a kapszulában lévő por a bőréhez érjen.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/647/003 (100 kemény kapszula)
EU/1/10/647/004 (300 kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Myclausen 250 mg

21. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

22. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myclausen 250 mg kapszula
Mikofenolát-mofetil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Passauer Pharma GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Myclausen 500 mg filmtabletta mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Myclausen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Myclausen szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Myclausen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Myclausen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Myclausen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Myclausen mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az úgynevezett „immunszuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Myclausen meggátolja, hogy az átültetett szerv kilökődjön a szervezetéből.

- Vese, szív vagy máj

A Myclausen-t más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:

- ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal

2. Tudnivalók a Myclausen szedése előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önnel, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önnek, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önnek a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne szedje a Myclausen-t:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi tesztrel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.
- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).

- Ha szoptat.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Myclausen szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Myclausen-kezelés megkezdése előtt azonnal beszéljen kezelőorvosával:

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás.
- Ha váratlanul véraláfutást vagy vérzést tapasztal.
- Ha bármilyen emésztőrendszeri problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély.
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik, mialatt Ön vagy partnere Myclausen-t szed.
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával a Myclausen-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A Myclausen csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és lábait is befedi
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert az erre a korcsoportra vonatkozó korlátozott biztonságossági és hatásossági adatok alapján adagolási javaslat nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Myclausen

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket is. Ez azért is fontos, mert a Myclausen befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a Myclausen hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi a Myclausen kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét (szervátültetés után adják)
- kolesztiramin (magas koleszterinszint kezelésére) alkalmazzák
- rifampicin (egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak)
- savkötők vagy protonpumpa-gátlók (gyomorsav-problémákra, pl. emésztési zavarokra alkalmaznak)
- foszfátkötő gyógyszerek (krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét)
- antibiotikumok (baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák)
- isavukonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák)
- telmizartán (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák)

Oltások

Ha a Myclausen-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek, milyen oltásokat kaphat.

Ön nem adhat vért a Myclausen-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a Myclausen-kezelés alatt, illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

A Myclausen egyidejű bevétele étellel vagy itallal

Ételek és italok fogysztása nincs hatással az Ön Myclausen kezelésére.

Fogamzásgátlás Myclausen-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Myclausen-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdni szedni a Myclausen-et,
- A Myclausen-kezelés teljes ideje alatt,
- A Myclausen-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer. Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.**

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önre:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékét és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték és petefészkek-eltávolítás).
- A méhét műtétileg eltávolították (hisztarektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészkek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás Myclausen-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a Myclausen-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Szoptatás

Szoptatás alatt ne szedje a Myclausen-t. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Myclausen mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

A Myclausen nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Myclausen-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 3 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 4 tableta (2 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 2 tablettát kell bevenni reggel, majd 2 tablettát este.

Gyermekek 2 - 18 éves

- A dózis a gyermek nagyságától függ.
- A kezelőorvos a gyermeke testmagasságga és testsúlya (testfelszín – négyzetméterben „m²” mérve) alapján kiszámítja a megfelelő adagot. A szokásos adag naponta kétszer 600 mg/m².

Szívátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 5 napon belül fogják beadni.
- A napi adag 6 tableta (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 3 tablettát kell bevenni reggel, majd 3 tablettát este.

Gyermekek és

- Szívátültetett gyermekeknél a Myclausen alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első, szájon át szedhető Myclausen adagot legalább 4 nappal a transzplantáció után kapja meg, amikor már képes lenyelni a gyógyszert.
- A napi adag 6 tableta (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 3 tablettát kell bevenni reggel, majd 3 tablettát este.

Gyermekek

- Májátültetett gyermekeknél a Myclausen használatára vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Hogyan kell szedni a Myclausen-t?

- A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie.
- A tablettát ne törje szét vagy ne törje össze.

Ha az előírtnál több Myclausen-t vett be

Ha több kapszulát vett be azonnal forduljon orvoshoz vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházban. Tegye ugyanezt, ha valaki véletlenül bevette az Ön gyógyszerét. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Myclausen-t

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, vegye be, amint eszébe jut. Ezután a szokott időben folytassa a szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Myclausen szedését

Ne hagyja abba a Myclausen szedését, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést, megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége, ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkiütés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt- vagy vörösvértestszám-csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Gyermekeknél nagyobb valószínűséggel fordulnak elő egyes mellékhatások, mint felnőtteknél. Ezek közé tartozik a hasmenés, fertőzések, fehérvérsejtek és a vörösvértestek számának csökkenése.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A Myclausen csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert szedő betegekhez hasonlóan, Myclausen-nel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák fejlődött ki.

Általános nemkívánatos hatások

A szervezet egészét érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önél. Ezek közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalom (pl. gyomor, mellkasi, ízületi vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és viszony.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, övsömör, bőrkinövés, hajhullás, bőrkiütés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,
- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- szédülés, álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás, depresszió, a gondolkodás vagy a hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, szapora szívverés, a vérerek tágulata.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (a tüdőben lévő légutak rendellenes kitágulása) vagy tüdőfibrózis (a tüdő hegesedése) miatt léphet fel. Beszéljen kezelőorvosával, ha tartós köhögés vagy légszomj alakul ki Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüreg problémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogyás, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

5. Hogyan kell a Myclausen-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Myclausen?**

A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.
Minden tableta 500 mg mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

A tableta magja:

Mikrokristályos cellulóz, povidon (K-30), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát

A tableta bevonata:

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E 171), makrogol 3000, talkum

Milyen a Myclausen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér, kerek filmtabletta.

Myclausen 500 mg filmtabletta 10 tablettát tartalmazó PVC-alumínium buborékcsomagolásban kapható. Egy kartondoboz vagy 50, vagy 150 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

Gyártó

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)3074460-11

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/](http://www.ema.europa.eu/)) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Myclausen 250 mg kemény kapszula mikofenolát-mofetil

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Myclausen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Myclausen szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Myclausen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Myclausen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Myclausen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Myclausen mikofenolát-mofetilt tartalmaz.

- Ez az úgynevezett „immunszuppresszív” gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Myclausen meggátolja, hogy az átültetett szerv kilökődjön a szervezetéből.

- Vese, szív vagy máj

A Myclausen-t más gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni:

- ciklosporinnal és kortikoszteroidokkal

2. Tudnivalók a Myclausen szedése előtt

FIGYELMEZTETÉS

A mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz. Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott, fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

A kezelőorvosa beszélni fog Önnel, és írásos tájékoztató anyagot fog adni Önnek, különösen a mikofenolát magzatra kifejtett hatásairól. Olvassa el figyelmesen a tájékoztatót, és kövesse az utasításokat. Amennyiben ezek az utasítások nem teljesen érthetőek az Ön számára, kérje meg kezelőorvosát, hogy ismét magyarázza el Önnek a mikofenolát alkalmazása előtt. További információért kérjük olvassa el a jelen fejezet „Figyelmeztetések és óvintézkedések” illetve a „Terhesség és szoptatás” című részeit.

Ne szedje a Myclausen-t:

- Ha allergiás a mikofenolát-mofetilre, a mikofenolsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége és az első gyógyszerfelírás előtt nem rendelkezett negatív terhességi tesztel, mivel a mikofenolát születési rendellenességet és vetélést okoz.
- Ha terhes, vagy terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.
- Ha nem használ hatékony fogamzásgátló módszert (lásd: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).

- Ha szoptat.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Myclausen szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Myclausen-kezelés megkezdése előtt azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Ha Ön 65 évnél idősebb, mivel a fiatalabb betegekhez képest megnövekedhet a nemkívánatos események, például bizonyos vírusfertőzések, gyomor-bél rendszeri vérzés és tüdőödéma kialakulásának kockázata.
- Ha fertőzés jelét észleli, mint pl. láz vagy torokfájás.
- Ha váratlanul véraláfutást vagy vérzést tapasztal.
- Ha bármilyen emésztőrendszeri problémája van vagy volt, mint pl. gyomorfekély.
- Ha terhességet tervez vagy teherbe esik, mialatt Ön vagy partnere Myclausen-t szed.
- Ha Önnek örökletes enzimhiánya van, mint például a Lesch–Nyhan- és a Kelley–Seegmiller-szindróma.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), azonnal beszéljen kezelőorvosával a Myclausen-kezelés megkezdése előtt.

A napfény hatása

A Myclausen csökkenti a szervezet védekezőképességét. Emiatt nő a bőrrák kialakulásának veszélye. Korlátozza az Önt érő napfény és UV sugárzás mennyiségét. Ezt megteheti:

- megfelelő ruházat viselésével, amely a fejét, nyakát, karjait és lábait is befedi
- magas fényvédő faktorú krém használatával.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mert az erre a korcsoportra vonatkozó korlátozott biztonságossági és hatásossági adatok alapján adagolási javaslat nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Myclausen

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket is. Ez azért is fontos, mert a Myclausen befolyásolja bizonyos gyógyszerek hatását. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a Myclausen hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi a Myclausen kezelést, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket is szedi:

- azatioprin vagy más olyan gyógyszerek, amelyek gátolják az immunrendszerét (szervátültetés után adják)
- kolesztiramin (magas koleszterinszint kezelésére) alkalmazzák
- rifampicin (egy antibiotikum, amelyet egyes fertőzések, mint pl. a tuberkulózis megelőzésére és kezelésére alkalmaznak)
- savkötők vagy protonpumpa-gátlók (gyomorsav-problémákra, pl. emésztési zavarokra alkalmaznak)
- foszfátkötő gyógyszerek (krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazzák, hogy csökkentsék a vérükbe felszívódó foszfát mennyiségét)
- antibiotikumok (baktériumok által okozott fertőzések kezelésére alkalmazzák)
- isavukonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák)
- telmizartán (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák)

Oltások

Ha a Myclausen-kezelés alatt oltásra (élő kórokozót tartalmazó vakcinára) van szüksége, először beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek, milyen oltásokat kaphat.

Ön nem adhat vért a Myclausen-kezelés alatt és a kezelés befejezése után legalább 6 hétig. A férfiak nem adhatnak spermát a Myclausen-kezelés alatt illetve a kezelés befejezése után legalább 90 napig.

A Myclausen egyidejű bevétele étellel vagy itallal

Ételek és italok fogysztása nincs hatással az Ön Myclausen kezelésére.

Fogamzásgátlás Myclausen-et szedő nők esetében

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, akkor Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Myclausen-kezelés alatt, beleértve:

- Mielőtt elkezdni szedni a Myclausen-et,
- A Myclausen-kezelés teljes ideje alatt,
- A Myclausen-kezelés befejezése után még 6 hétig.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló módszer. Ez függ az Ön egyéni helyzetétől. Kétféle fogamzásgátló módszer alkalmazása ajánlott a nemkívánatos terhesség kockázatának csökkentésére. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, az Ön által alkalmazott fogamzásgátló módszer nem hatékony, vagy ha elfelejtette bevenni a fogamzásgátló tablettát.**

Ön nem eshet teherbe, amennyiben az alábbiak közül valamelyik érvényes Önre:

- Ön klimax utáni állapotban van (posztmenopauza), azaz legalább 50 éves és az utolsó havi vérzése több, mint egy éve volt (ha az Ön ciklusa daganatellenes kezelés miatt leállt, még fennállhat annak a lehetősége, hogy Ön teherbe esik).
- A petevezetékét és mindkét petefészket műtéti úton eltávolították (kétoldali petevezeték és petefészkek-eltávolítás).
- A méhét műtéten eltávolították (hisztorektómia).
- Petefészkei már nem működnek (korai petefészkek elégtelenség, amelyet nőgyógyász szakorvos állapított meg).
- Önnél a következő veleszületett ritka állapotok valamelyike áll fenn, ami miatt nem eshet teherbe: XY genotípus, Turner-szindróma vagy a méh hiánya.
- Ön gyermek vagy serdülő, akinek a havi vérzése még nem kezdődött el

Fogamzásgátlás Myclausen-et szedő férfiak esetében

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak a veleszületett rendellenességek és a vetélés emelkedett kockázatára, ha az apa mikofenolát-mofetil kezelésben részesül. Azonban a kockázatot nem lehet teljesen kizárni. Elővigyázatosságból Önnek vagy női partnerének javasolt a megbízható fogamzásgátló módszer használata a kezelés alatt és a Myclausen-kezelés befejezését követően még 90 napig.

Ha Ön gyermeket tervez, beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és az alternatív gyógymódokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert. A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a terhesség esetén fellépő kockázatokról és az Ön átültetett szervének kilökődését megakadályozó alternatív kezelési lehetőségekről, ha Ön:

- Terhességet tervez.
- Kimaradt vagy úgy gondolja, hogy kimaradt egy menstruációs ciklusa, vagy szokatlan menstruációs vérzése van, vagy úgy gondolja, hogy terhes.
- Szexuális kapcsolatot létesített hatékony fogamzásgátló módszerek használata nélkül.

Ha Ön terhes lesz a mikofenolát-kezelés alatt, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát. Azonban ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg nem konzultál vele.

Terhesség

A mikofenolát a magzatoknál nagyon magas gyakorisággal (50%) okoz vetélést és súlyos születési rendellenességeket (23-27%). A jelentett születési rendellenességek közé tartoznak a fül, a szem, az arc (ajak/szájpadhasadék), az ujjak fejlődését érintő, a szív, a nyelőcső, a vese és az idegrendszer (szpina bifida (nyitott gerinc)) rendellenességei. Az Ön gyermekét ezek közül egy vagy több rendellenesség érintheti.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, a kezelés megkezdése előtt terhességi tesztjének negatívnak kell lennie, és követnie kell a kezelőorvosa által adott fogamzásgátlásra vonatkozó

utasításokat. Kezelőorvosa javasolhatja egynél több teszt elvégzését annak érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

•

Szoptatás

Szoptatás alatt ne szedje a Myclausen-t. A gyógyszer kis mennyiségben bejut az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Myclausen mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Amennyiben Ön álmosnak, kábultnak vagy zavartnak érzi magát, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, és ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet, amíg nem érzi jobban magát.

A Myclausen nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Myclausen-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie

A szükséges adag attól függ, hogy milyen szervátültetésen esett át. A szokásos adagok az alábbiakban láthatók. A kezelés addig folytatódik, amíg szükséges, hogy szervezete ne lökje ki az átültetett szervet.

Veseátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 3 napon belül kell bevenni.
- A napi adag 8 kapszula (2 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 4 kapszulát kell bevenni reggel, majd 4 kapszulát este.

Gyermekek 2 - 18 éves

- A dózis a gyermek nagyságától függ.
- A kezelőorvos a gyermeke testmagasságga és testsúlya (testfelszín – négyzetméterben „m²” mérve) alapján kiszámítja a megfelelő adagot. A szokásos adag naponta kétszer 600 mg/m².

Szívátültetés

Felnőttek

- Az első adagot a transzplantáció után 5 napon belül fogják beadni.
- A napi adag 12 kapszula (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 6 kapszulát kell bevenni reggel, majd 6 kapszulát este.

Gyermekek

- Szívátültetett gyermekeknél a Myclausen alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Májátültetés

Felnőttek

- Az első, szájon át szedhető Myclausen adagot legalább 4 nappal a transzplantáció után kapja meg, amikor már képes lenyelni a gyógyszert.
- A napi adag 12 kapszula (3 g gyógyszer) 2 külön adagban.
- 6 kapszulát kell bevenni reggel, majd 6 kapszulát este.

Gyermekek

- Májátültetett gyermekeknél a Myclausen alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Hogyan kell szedni a Myclausen-t?

- A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie.
- A kapszulát ne nyissa szét vagy ne törje össze.
- Ne vegyen be összetört vagy szétnyílt kapszulát.

Vigyázzon, hogy a kapszulában található por ne kerüljön a szemébe vagy a szájába.

- Ha ez mégis megtörténik, nagy mennyiségű tiszta vízzel öblítse ki.

Vigyázzon, hogy a kapszulában található por ne kerüljön a bőrére.

- Ha ez mégis megtörténik mossa le a területet szappannal és vízzel.

Ha az előírtnál több Myclausen-t vett be

Ha több kapszulát vett be azonnal forduljon orvoshoz vagy jelentkezzen a legközelebbi kórházban. Tegye ugyanezt, ha valaki véletlenül bevette az Ön gyógyszerét. Vigye magával a gyógyszer csomagolását.

Ha elfelejtette bevenni a Myclausen-t

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, vegye be, amint eszébe jut. Ezután a szokott időben folytassa a szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Myclausen szedését

Ne hagyja abba a Myclausen szedését, csak abban az esetben, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha abbahagyja a kezelést, megnő az átültetett szerv kilökődésének veszélye.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége, ha:

- fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz vagy torokgyulladás,
- váratlanul véraláfutásokat vagy vérzéseket észlel,
- bőrkivetés, az arc, ajkak, nyelv vagy torok duzzanata lép fel, amely nehézlégzéssel társul – a gyógyszerrel szembeni súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia, angioödéma) lehet.

Általában előforduló problémák

Leggyakrabban hasmenés, fehérvérsejt- vagy vörösvértestszám-csökkenés, fertőzés és hányás fordulhat elő. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálattal ellenőrizni fogja, hogy változik-e:

- a vérsejtek száma vagy a fertőzésre utaló jelek.

Gyermekeknél nagyobb valószínűséggel fordulnak elő egyes mellékhatások, mint felnőtteknél. Ezek közé tartozik a hasmenés, fertőzések, fehérvérsejtek és a vörösvértestek számának csökkenése.

Fertőzésekkel szembeni védelem

A Myclausen csökkenti a szervezet saját védekező mechanizmusát. Ez meggátolja az átültetett szerv kilökődését. Így a szervezet a fertőzések ellen is kevésbé tud védekezni. Ez azt jelenti, hogy könnyebben kaphat meg fertőzéseket, mint egyébként, pl. agyi, bőr, száj, gyomor, bél, tüdő és húgyúti fertőzéseket.

Nyirokszövet- és bőrrák

Az ilyen típusú (immunszuppresszív) gyógyszert szedő betegekhez hasonlóan, Myclausen-nel kezelt betegek nagyon kis részénél nyirokszövet- és bőrrák fejlődött ki.

Általános nemkívánatos hatások

A szervezet egészét érintő általános mellékhatások fordulhatnak elő Önél. Ezek közé tartoznak a súlyos

allergiás reakciók (pl. anafilaxia, angioödéma), láz, nagyfokú fáradtság, alvászavar, fájdalmas (pl. gyomor, mellkasi, ízületi vagy izomfájdalom), fejfájás, influenzás tünetek és vizenyő.

Egyéb nemkívánatos hatások lehetnek:

Bőrproblémák, mint pl.:

- pattanás, ajakherpesz, övsömör, bőrkínövés, hajhullás, bőrkiütés, viszketés.

Vizelési problémák, mint pl.:

- vér a vizeletben.

Emésztőrendszeri és szájüregi problémák, mint pl.:

- a fogíny duzzanata és szájüregi fekélyek,
- a hasnyálmirigy, vastagbél vagy a gyomor gyulladása,
- gyomor-bél rendszeri rendellenességek, beleértve a vérzést,
- májbetegségek,
- hasmenés, székrekedés, hányinger, emésztési zavar, étvágytalanság, szélgyörcs.

Idegrendszeri problémák, mint pl.:

- szédülés, álmoság vagy zsibbadás,
- remegés, izomgörcsök, görcsrohamok,
- szorongás, depresszió, a gondolkodás vagy a hangulat változása.

Szív és érrendszeri problémák, mint pl.:

- vérnyomásváltozás, szapora szívverés, a vérerek tágulata.

Légzőrendszeri problémák, mint pl.:

- tüdőgyulladás, hörghurut,
- légszomj, köhögés, amely hörgőtágulat (a tüdőben lévő légutak rendellenes kitágulása) vagy tüdőfibrozis (a tüdő hegesedése) miatt léphet fel. Beszéljen kezelőorvosával, ha tartós köhögés vagy légszomj alakul ki Önnél.
- folyadékgyülem a tüdőben vagy a mellüregben,
- arcüreg problémák.

Egyéb problémák, mint pl.:

- fogyás, köszvény, magas vércukorszint, vérzés, véraláfutás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

5. Hogyan kell a Myclausen-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30 °C alatt tárolandó

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Myclausen?

A készítmény hatóanyaga a mikofenolát-mofetil.

Minden kapszula 250 mg- mikofenolát-mofetil.

Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma:

Hidegen duzzadó keményítő (kukorica), kroszkarmellóz-nátrium, povidon K-30, magnézium-sztearát

A kapszula bevonata

Zselatin, titán-dioxid (E 171)

Milyen a Myclausen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér, hosszúkás kapszula.

Myclausen 250 mg kapszula 10 kapszulát tartalmazó PVC-alumínium buborékcsomagolásban kapható.

Egy kartondoboz vagy 100, vagy 300 kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Németország

Gyártó

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/](http://www.ema.europa.eu/)) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a mikofenolát-mofetilre, illetve a mikofenolsavra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a mikofenolsav humán anyatejbe történő kiválasztódására vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat, a PRAC úgy véli, hogy a mikofenolsav kiválasztódása az anyatejbe legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a mikofenolát-mofetilt, illetve mikofenolsavat tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintését követően a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A mikofenolát-mofetilre, illetve mikofenolsavra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a mikofenolát-mofetil, illetve mikofenolsav hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.