

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myclausen 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Myclausen este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de greță la pacienții cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și continuat de către medici specialiști, calificați corespunzător în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Utilizarea la pacienții cu transplant renal

Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Doza recomandată de micofenolat de mofetil este de 600 mg/m², administrată oral, de două ori pe zi (până la maximum 2 g pe zi). Comprimatele trebuie prescrise doar la pacienții cu suprafață corporală mai mare de 1,5 m², în doză de 1 g administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la această grupă de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), poate fi necesară reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru acestea trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Copii cu vârsta < 2 ani

Există date limitate privind eficacitatea și siguranța administrării la copiii cu vârsta sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări cu privire la doze și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă.

Utilizarea la pacienții cu transplant cardiac

Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant cardiac.

Utilizarea la pacienții cu transplant hepatic

Adulți

Administrarea intravenoasă (i.v.) a micofenolatului de mofetil trebuie făcută în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic, iar administrarea orală a Myclausen trebuie începută imediat ce aceasta poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant hepatic.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Dozele recomandate de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal și de 1,5 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic, sunt adecvate utilizării la vârstnici.

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și $1,73$ m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere postoperatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boli severe ale parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; prin urmare, nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării Myclausen. Nu există motive pentru ajustarea dozei de Myclausen după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Măsurile obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolani și iepuri, comprimatele nu trebuie sfărâmate.

4.3 Contraindicații

- Myclausen nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la Myclausen (vezi pct. 4.8).
- Myclausen nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratatamentul cu Myclausen nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Myclausen nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejetul de transplant (vezi pct 4.6).
- Myclausen nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv Myclausen, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament.

Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Myclausen, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea unor infecții virale latente, cum ar fi reactivarea hepatitei B sau a hepatitei C, sau infecții cauzate de polioma-virusi (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC). Au fost raportate cazuri de hepatită cauzate de reactivarea hepatitei B sau a hepatitei C la pacienți purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o expunere totală mare la imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu deteriorare a funcției renale sau cu simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemia sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară

interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează Myclausen trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea Myclausen, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează Myclausen săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul maxim de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată oprirea sau întreruperea tratamentului cu Myclausen.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce APCR este necunoscut. APCR poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Myclausen. La pacienții la care s-a efectuat transplant, modificările tratamentului cu Myclausen pot fi făcute doar sub atentă supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează Myclausen trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie atenționați că, în timpul tratamentului cu Myclausen, vaccinările pot fi mai puțin eficiente și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii care prescriu Myclausen trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor adverse la nivelul aparatului digestiv, inclusiv a cazurilor rare de ulcerăție, hemoragie sau perforație a tractului gastrointestinal, aceasta trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul de mofetil este inhibitor al IMFDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGFRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF, de exemplu colestiramină, trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatice și eficacitatea Myclausen (vezi și pct. 4.5). Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care interacționează).

Se recomandă ca Myclausen să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi și pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45 - 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23 - 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, Myclausen este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejețul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu Myclausen. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și al unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatice mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării de aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuroconjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatice a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și

aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovirul, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatiche ale ambelor medicamente.

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când antiacidele cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol au fost administrate concomitent cu micofenolat de mofetil s-a observat scăderea expunerii la AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea incidențelor de rejete de transplant sau incidențelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea Myclausen.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil 4 g colestiramină de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție, din cauza posibilității reducerii a eficacității Myclausen.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este influențată de către micofenolatul de mofetil. Dimpotrivă, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, trebuie să se aștepte la o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30-50 % a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β -glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatiche ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacină sau amoxicilină plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de Myclausen nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu Myclausen.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30 % a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejektului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu cu administrare de doze unice, în care s-au utilizat oral dozele recomandate de micofenolat de mofetil concomitent cu administrarea i.v. de ganciclovir și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea concomitentă a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale AMFG și ale ganciclovirului. Nu se anticipează modificări importante ale farmacocineticii AMF și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor de Myclausen. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează concomitent Myclausen și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacocinetica și farmacodinamica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu utilizează și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF ($ASC_{0-12\text{ h}}$) de 18% până la 70%. Se recomandă monitorizarea valorilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de Myclausen pentru menținerea eficacității clinice când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi ale C_{\max} și $ASC_{0-12\text{ h}}$ ale AMF de 30% și respectiv 25%, când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nici o consecință clinică (de exemplu rejektul grefei). Totuși, este recomandat să se administreze Myclausen cu cel puțin o oră înainte sau la trei ore după ingestia de sevelamer, pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date cu privire la administrarea în asociere de micofenolat de mofetil cu alte substanțe de legare a fosfatului, în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu micofenolatul de mofetil și tacrolimus, ASC și C_{\max} a AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ influențate de administrarea în asociere cu tacrolimus. Dimpotrivă, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze repetate de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții

cu transplant hepatic la care s-a administrat tacrolimus. Totuși, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie influențate de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4).

Vaccinuri vii

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților cu insuficiență a răspunsului imun. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Myclausen este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejetul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8 - 10 zile mai târziu după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 - 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 - 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 - 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat de mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 - 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la

5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv rapoarte de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la Myclausen în asocieri cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida.
- Anomalii renale

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate demonstrează că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, administrarea Myclausen este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza dazelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile efectuate la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor din spermă nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolatului de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima

generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Micofenolatul de mofetil poate cauza somnolență, confuzie, amețeală, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării micofenolatului de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 1 Reacții adverse

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritrocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolimfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemia	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestezie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erucții	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulceratii bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactatdehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
<u>Astenie</u>	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiuni maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv cu asocieri de medicamente, inclusiv cu micofenolat de mofetil, au un risc crescut de a dezvolta limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne, comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de

anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale. Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o „deviere la stânga” maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerația și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat de mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Au existat raportări izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale, la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat de mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate într-un studiu clinic, în care au fost recrutați 92 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi, au fost, în general, similare celor observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi. Cu toate acestea, următoarele

reacții adverse cauzate de tratament au fost mai frecvente la copii și adolescenți, mai ales la copiii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu cele apărute la adulți: diaree, sepsis, leucopenie, anemie și infecție.

Pacienți vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Raportările de supradozaj cu micofenolat de mofetil au fost primite din studiile clinice și în timpul experienței după punerea pe piață a medicamentului. În multe dintre aceste cazuri nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, reacțiile se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

Se așteaptă ca un supradozaj cu micofenolati de mofetil poate avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimare a măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de Myclausen trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se așteaptă ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum este colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți imunosupresori, codul ATC: L04AA06

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și în proporție mare și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic, fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea

imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza parametrilor farmacocinetici ai AMF, este de 94% comparativ cu cea estimată în cazul administrării i.v. a micofenolatului de mofetil. Alimentele nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea, C_{max} a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă

Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatice a AMF la aproximativ 6-12 ore după administrare. Administrarea concomitentă de colestiramină (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ. La concentrații plasmatice relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatice.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale C_{max} cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izoforma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuroconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). După administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv, acesta se elimină complet; 93% din doza administrată se regăsește în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatice întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializate. Cu toate acestea, la concentrații plasmatice mari de AMFG (> 100 micrograme/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedimentoase (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuroconjuguați. Proteina 1 de rezistență plurimedimentoasă (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metaboliții acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului, valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat

de mofetil și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu cu administrare de doze unice (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medii ale AMFG după administrarea unei doze unice au fost de 3-6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă decât la subiecții cu insuficiență renală ușoară sau la subiecții sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea dozelor repetate de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului grefat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat post-transplant, ASC medii ale AMF_{0-12 ore} au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. ASC medii ale AMFG_{0-12 ore} au fost de 2-3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de Myclausen.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuroconjugare hepatică a AMF a fost relativ neinfluențat de către boala parenchimatousă hepatică. Efectele bolii hepatice asupra acestui proces depind probabil de particularitățile acesteia. Cu toate acestea, bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Copii și adolescenți

S-au evaluat parametrii farmacocinetici la 49 de copii cu transplant renal (cu vârsta între 2 și 18 ani), cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant. Valorile ASC ale AMF în perioada precoce și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

Pacienți vârstnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului de mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu cu administrare concomitentă de micofenolat de mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptive orale combinate care conțineau etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li se administra alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost influențate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de 2-3 ori mai mare

(ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 2 g pe zi și de 1,3-2 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 3 g pe zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul micronucleilor *in vivo* de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de mecanismul de acțiune farmacodinamică și anume de inhibarea sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolani și iepuri, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolani în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepuri în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum sunt cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică de 0,5 ori decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de aproximativ 0,3 ori mai mari decât expunerea realizată în cazul administrării dozele recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la valori ale expunerii sistemice echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastrointestinale au fost observate la câine la valori de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastrointestinale și renale determinate de deshidratare au fost observate, de asemenea, la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (valori ale expunerii sistemice echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate non-clinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Povidonă (K-30)
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3000
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/Aluminiu conținând 10 comprimate filmate

Fiecare cutie de carton conține 50 sau 150 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs medical neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/647/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 7 Octombrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myclausen 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule alungite, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Myclausen este indicat, în asociere cu ciclosporină și corticosteroizi, pentru profilaxia rejetului acut de greșă la pacienții cărora li se efectuează transplant alogen renal, cardiac sau hepatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și continuat de către medici specialiști, calificați corespunzător în abordarea terapeutică a transplantului.

Doze

Utilizarea la pacienții cu transplant renal

Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 72 ore după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant renal este de 1 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 2 g).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani

Doza recomandată de micofenolat de mofetil este de 600 mg/m², administrată oral, de două ori pe zi (până la maximum 2 g pe zi). Capsulele trebuie prescrise doar la pacienții cu suprafață corporală de cel puțin 1,25 m². La pacienții cu suprafață corporală de 1,25-1,5 m² se pot prescrie capsule de micofenolat de mofetil în doză de 750 mg de două ori pe zi (doză zilnică de 1,5 g). Pacienților cu o suprafață corporală mai mare de 1,5 m² le poate fi prescris capsule de micofenolat de mofetil în doză de 1 g, administrată de două ori pe zi (doza zilnică de 2 g). Deoarece unele reacții adverse apar cu o frecvență mai mare la această grupă de vârstă comparativ cu adulții (vezi pct. 4.8), poate fi necesară reducerea temporară a dozei sau întreruperea temporară a administrării medicamentului; pentru acestea trebuie avuți în vedere factorii clinici relevanți, inclusiv severitatea reacției.

Copii cu vârsta < 2 ani

Există date limitate privind eficacitatea și siguranța administrării la copiii cu vârsta sub 2 ani. Acestea sunt insuficiente pentru a formula recomandări cu privire la doze și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă.

Utilizarea la pacienții cu transplant cardiac

Adulți

Tratamentul trebuie început în primele 5 zile după efectuarea transplantului. Doza recomandată la pacienții cu transplant cardiac este 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant cardiac.

Utilizarea la pacienții cu transplant hepatic

Adulți

Administrarea intravenoasă (i.v.) a micofenolatului de mofetil trebuie făcută în primele 4 zile după efectuarea transplantului hepatic, iar administrarea orală a Myclausen trebuie începută imediat ce aceasta poate fi tolerată. Doza orală recomandată la pacienții cu transplant hepatic este de 1,5 g, administrată de două ori pe zi (doză zilnică de 3 g).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la copiii și adolescenții cu transplant hepatic.

Utilizarea la grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Doza recomandată de 1 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal și de 1,5 g, administrată de două ori pe zi la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic, este adecvată pentru utilizare la pacienții vârstnici..

Insuficiență renală

Cu excepția perioadei imediat următoare efectuării transplantului, trebuie evitată utilizarea dozelor mai mari de 1 g, administrate de două ori pe zi, la pacienții cu transplant renal cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²). De asemenea, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții care prezintă întârziere postoperatorie a reluării funcției grefei renale (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și cu insuficiență renală cronică severă.

Insuficiență hepatică severă

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu transplant renal și cu boli severe ale parenchimului hepatic. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac și cu boală severă a parenchimului hepatic.

Tratamentul în timpul episoadelor de rejet

Acidul micofenolic (AMF) este metabolitul activ al micofenolatului de mofetil. Rejetul transplantului renal nu determină modificări ale farmacocineticii AMF; prin urmare, nu este necesară reducerea dozelor sau întreruperea administrării Myclausen. Nu există motive pentru ajustarea dozei de Myclausen după rejetul transplantului cardiac. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică obținute în timpul rejetului transplantului hepatic.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul primului rejet de transplant sau a transplantului refractar la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Măsuri obligatorii de precauție înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Întrucât micofenolatul de mofetil a demonstrat efecte teratogene la șobolani și iepuri, capsulele nu trebuie deschise sau sfărâmate, pentru a evita inhalarea sau contactul direct dintre piele sau mucoase și

pulberea conținută în capsule . Dacă totuși acest contact se produce, se spală zona respectivă cu săpun și apă din abundență; se clătesc ochii cu apă de la robinet.

4.3 Contraindicații

- Myclausen nu trebuie utilizat de către pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. S-au observat reacții de hipersensibilitate la Myclausen (vezi pct. 4.8).
- Myclausen nu trebuie utilizat de către femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție cu eficacitate ridicată (vezi pct. 4.6).
- Tratamentul cu Myclausen nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).
- Myclausen nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat pentru a preveni rejețul de transplant (vezi pct 4.6).
- Myclausen nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasme

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor cu asocieri de medicamente, inclusiv Myclausen, au un risc crescut de a face limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.8). Riscul pare a fi legat mai mult de intensitatea și durata imunosupresiei decât de utilizarea unui anumit medicament.

Ca recomandare generală, pentru minimalizarea riscului de apariție a cancerului de piele, expunerea la lumina solară și la radiațiile UV trebuie limitată prin purtarea unor haine protectoare și prin utilizarea unei creme ecran cu factor de protecție mare.

Infecții

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Myclausen, au un risc crescut de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții letale și sepsis (vezi pct. 4.8). Astfel de infecții includ reactivarea unor infecții virale latente, cum ar fi reactivarea hepatiei B sau a hepatitei C, sau infecții cauzate de polioma-virusi (nefropatia asociată virusului BK, leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC). Au fost raportate cazuri de hepatită cauzate de reactivarea hepatitei B sau a hepatitei C la pacienți purtători tratați cu medicamente imunosupresoare. Aceste infecții sunt frecvent asociate cu o expunere totală mare la imunosupresoare și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu deteriorare a funcției renale sau cu simptome neurologice. Acidul micofenolic are un efect citostatic asupra limfocitelor T și B, ca urmare poate apărea o severitate crescută a COVID-19 și trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate.

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-au raportat cazuri de hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a avut drept rezultat revenirea la normal a valorilor serice ale IgG. În cazul pacienților care dezvoltă infecții recurente, este necesară măsurarea valorilor imunoglobulinelor serice. În cazurile de hipogamaglobulinemie persistentă, relevantă clinic, trebuie avută în vedere inițierea unor măsuri terapeutice adecvate, ținând cont de efectele citostatice puternice ale acidului micofenolic asupra limfocitelor T și B.

S-au publicat rapoarte de cazuri de bronșiectazie apărută la adulții și copiii cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare. La unele dintre aceste cazuri, înlocuirea micofenolatului de mofetil cu un alt medicament imunosupresor a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Riscul de apariție a bronșiectaziei poate fi asociat cu hipogamaglobulinemia sau cu un efect direct asupra plămânului. Au existat, de asemenea, raportări izolate de boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale (vezi pct. 4.8). Se recomandă investigarea pacienților care prezintă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispneea.

Sânge și sistem imunitar

Pacienții cărora li se administrează Myclausen trebuie să fie monitorizați pentru a observa apariția neutropeniei, care poate fi legată chiar de administrarea Myclausen, de medicamentele administrate concomitent, de infecțiile virale sau de oricare asociere a acestor cauze. Hemoleucograma trebuie efectuată la pacienții care utilizează Myclausen săptămânal în prima lună, de două ori pe lună în a doua și a treia lună de tratament, apoi lunar până la sfârșitul primului an. Dacă apare neutropenia (numărul maxim de neutrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), poate fi adecvată oprirea sau întreruperea tratamentului cu Myclausen.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. Mecanismul prin care micofenolatul de mofetil induce APCR este necunoscut. APCR poate fi rezolvată prin reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Myclausen. La pacienții la care s-a efectuat transplant, modificările tratamentului cu Myclausen pot fi făcute doar sub atentă supraveghere, pentru a minimaliza riscul de rejet al grefei (vezi pct. 4.8).

Pacienții cărora li se administrează Myclausen trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoză sau sângerare neașteptată sau orice altă manifestare de insuficiență a măduvei osoase.

Pacienții trebuie atenționați că, în timpul tratamentului cu Myclausen, vaccinările pot fi mai puțin eficace și că trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.5). Vaccinarea împotriva gripei poate fi utilă. Medicii care prescriu Myclausen trebuie să respecte ghidurile naționale de vaccinare împotriva gripei.

Tract gastro-intestinal

Administrarea micofenolatului de mofetil s-a asociat cu creșterea incidenței evenimentelor adverse la nivelul aparatului digestiv, inclusiv a cazurilor rare de ulceratie, hemoragie sau perforatie a tractului gastrointestinal, aceasta trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu boală activă severă a aparatului digestiv.

Micofenolatul de mofetil este inhibitor al IMFDDH (inozin monofosfat dehidrogenază). De aceea, trebuie evitată administrarea acestuia la pacienții cu deficit ereditar rar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT), cum sunt cei cu sindromul Lesch-Nyhan și cei cu sindromul Kelley-Seegmiller.

Interacțiuni

Se recomandă prudență atunci când se schimbă terapia asociată, de la scheme de tratament care conțin imunosupresoare, care interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, de exemplu ciclosporină, la altele care nu au acest efect, de exemplu tacrolimus, sirolimus, belatacept sau invers, întrucât aceasta poate determina modificări ale expunerii la AMF. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al AMF, de exemplu colestiramină, trebuie utilizate cu prudență, din cauza potențialului acestora de a reduce nivelurile plasmatiche și eficacitatea Myclausen (vezi și pct. 4.5). Monitorizarea terapeutică a AMF poate fi indicată atunci când se schimbă terapia asociată (de exemplu, de la ciclosporină la tacrolimus sau viceversa) sau pentru a asigura o imunosupresie adecvată la pacienții cu risc imunologic ridicat (de exemplu, risc al rejetului, tratament cu antibiotice, adăugarea sau eliminarea unui medicament cu care interacționează).

Se recomandă ca Myclausen să nu fie administrat concomitent cu azatioprina, deoarece nu s-a studiat administrarea unei astfel de asocieri.

Nu s-a stabilit raportul risc/beneficiu al administrării micofenolatului de mofetil în asociere cu sirolimus (vezi și pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de reacții adverse, cum sunt anumite infecții (inclusiv boală tisulară invazivă determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastro-intestinale și edem pulmonar, comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.8).

Efecte teratogene

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om. Au fost raportate cazuri de avort spontan (cu o rată de 45 - 49%) și de malformații congenitale (cu o rată estimată de 23 - 27%) după expunerea la micofenolatul de mofetil în timpul sarcinii. Prin urmare, Myclausen este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există alte tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejețul de transplant. Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6 (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu Myclausen. Medicii trebuie să se asigure că femeile care utilizează micofenolat de mofetil înțeleg riscul de afectare a fătului și sunt informați cu privire la necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente și de a solicita imediat consult medical dacă există riscul apariției unei sarcini.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Datorită unor dovezi clinice solide care demonstrează un risc mare de avort și malformații congenitale atunci când micofenolatul de mofetil este utilizat în timpul sarcinii, trebuie depuse toate eforturile pentru evitarea unei sarcini în timpul tratamentului. Ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3), înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, în timpul și timp de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare pentru a reduce potențialul unui eșec contraceptiv și al unei sarcini nedorite.

Pentru sfaturi privind contracepția la bărbați, vezi pct. 4.6.

Materiale educaționale

În scopul de a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la micofenolatul de mofetil și de a furniza informații suplimentare importante privind siguranța, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va furniza materiale educaționale către profesioniștii din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor consolida atenționările privind efectul teratogen al micofenolatului de mofetil, vor furniza sfaturi privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Informații complete pentru pacient cu privire la riscul teratogen și măsurile de prevenire a sarcinii trebuie date de către medici femeilor aflate la vârsta fertilă și, după caz, pacienților de sex masculin.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aciclovir

S-au observat concentrații plasmatiche mai mari ale aciclovirului atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu aciclovir, comparativ cu cele observate în cazul administrării de aciclovir în monoterapie. Modificările farmacocineticii AMFG (glucuroconjugatului fenolic al AMF) (creșterea cu 8% a concentrației plasmatiche a AMFG) au fost minime și nu sunt considerate semnificative clinic. Deoarece concentrațiile plasmatiche ale AMFG, precum și cele ale aciclovirului, sunt crescute în prezența insuficienței renale, există posibilitatea ca micofenolatul de mofetil și aciclovirul, sau promedicamentele acestuia, de exemplu valaciclovirul, să intre în competiție pentru secreția tubulară și pot să apară creșteri suplimentare ale concentrațiilor plasmatiche ale ambelor medicamente.

Antiacide și inhibitori ai pompei de protoni (IPP)

Atunci când antiacidele cum sunt hidroxizii de magneziu și aluminiu și IPP, inclusiv lansoprazol și pantoprazol au fost administrate concomitent cu micofenolat de mofetil s-a observat scăderea expunerii la AMF. Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea incidențelor de rejeț de transplant sau incidențelor de pierdere a grefei la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora li se administrează IPP, față de pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, cărora nu li se administrează IPP. Aceste date permit extrapolarea acestui rezultat pentru toate antiacidele, deoarece atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu hidroxizi de magneziu și aluminiu, scăderea expunerii a fost considerabil mai mică decât atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat concomitent cu IPP.

Medicamente care interferează cu recircularea enterohepatică (de exemplu, colestiramină, ciclosporină A, antibiotice)

Medicamentele care interferează cu recircularea enterohepatică trebuie administrate cu precauție, din cauza potențialului acestora de a reduce eficacitatea Myclausen.

Colestiramină

După administrarea unei singure doze de 1,5 g de micofenolat de mofetil la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat în prealabil 4 g colestiramină de trei ori pe zi, timp de 4 zile, s-a observat o scădere cu 40% a ASC a AMF (vezi pct. 4.4 și 5.2). Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție, din cauza posibilității de a reduce a eficacității Myclausen.

Ciclosporină A

Farmacocinetica ciclosporinei A (CsA) nu este influențată de către micofenolatul de mofetil. Dimpotrivă, dacă tratamentul asociat cu CsA este oprit, trebuie să se aștepte la o creștere de aproximativ 30% a ASC a AMF. CsA interferează cu circuitul enterohepatic al AMF, ducând la scăderea cu 30-50 % a expunerii la AMF la pacienții cu transplant renal tratați cu micofenolat de mofetil și CsA, comparativ cu pacienții cărora li se administrează sirolimus sau belatacept și doze similare de micofenolat de mofetil (vezi și pct. 4.4). Invers, trebuie anticipate modificări ale expunerii la AMF atunci când se decide schimbarea terapiei cu CsA cu unul dintre imunosupresoarele care nu interferează cu circuitul enterohepatic al AMF.

Antibioticele care elimină bacteria ce produce β-glucuronidaza în intestine (de exemplu, aminoglicozide, cefalosporine, fluorochinolone și peniciline din clasele de antibiotice) pot interfera cu recircularea enterohepatică a AMFG /AMF, ducând astfel la o reducere a expunerii sistemice a AMF. Sunt disponibile informații referitoare la următoarele antibiotice:

Ciprofloxacina sau amoxicilina plus acid clavulanic

La pacienții cu transplant renal au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor plasmatiche ale AMF minime, înregistrate înaintea administrării dozei, în zilele imediat următoare inițierii tratamentului oral cu ciprofloxacina sau amoxicilina plus acid clavulanic. Acest efect a avut tendința de a se diminua pe parcursul perioadei de administrare a antibioticului și a dispărut în câteva zile de la încetarea tratamentului cu antibiotic. Modificarea concentrațiilor minime, înregistrate înaintea administrării dozei, poate să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. De aceea, o modificare a dozei de Myclausen nu este în mod normal necesară în absența evidențierii clinice a disfuncției grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în timpul administrării asociate și imediat după tratamentul antibiotic.

Norfloxacină și metronidazol

La voluntarii sănătoși, nu s-au observat interacțiuni semnificative atunci când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu norfloxacină sau, separat, cu metronidazol. Cu toate acestea, asocierea norfloxacină și metronidazol scade expunerea la AMF cu aproximativ 30%, după o singură doză de micofenolat de mofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității AMF.

Medicamente care afectează glucuronidarea (de exemplu, isavuconazol, telmisartan)

Administrarea concomitentă a AMF cu medicamente care afectează glucuronidarea poate modifica expunerea AMF. Ca urmare, se recomandă precauție, atunci când se administrează aceste medicamente concomitent cu Myclausen.

Isavuconazol

A fost observată o creștere a expunerii AMF ($ASC_{0-\infty}$) cu 35% în cazul administrării concomitente cu isavuconazol.

Telmisartan

Administrarea concomitentă a telmisartan și micofenolatului de mofetil a determinat o reducere de aproximativ 30 % a concentrațiilor AMF. Telmisartan modifică eliminarea AMF prin amplificarea expresiei PPAR gama (receptorul gama activat al proliferării peroxizomale), care la rândul său duce la creșterea expresiei și activității uridin difosfatglucuroniltransferazei izoforma 1A9 (UGT1A9). Comparând ratele rejetului de transplant, ratele de pierdere a grefei sau profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil cu și fără medicație concomitentă cu telmisartan, nu s-au observat consecințe clinice ale interacțiunilor medicamentoase farmacocinetice.

Ganciclovir

Pe baza rezultatelor unui studiu cu administrare de doze unice, în care s-au utilizat oral dozele recomandate de micofenolat de mofetil concomitent cu administrarea i.v. de ganciclovir și cunoscând efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii micofenolatului de mofetil (vezi pct. 4.2) și asupra farmacocineticii ganciclovirului, se poate anticipa că administrarea concomitentă a acestor medicamente (care intră în competiție pentru mecanismele de secreție tubulară renală) determină creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale AMFG și ale ganciclovirului. Nu se anticipează modificări importante ale farmacocineticii AMF și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozelor de Myclausen. La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează concomitent Myclausen și ganciclovir sau promedicamentele acestuia, de exemplu valganciclovir, trebuie respectate dozele recomandate de ganciclovir, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Farmacodinamia și farmacocinetica contraceptivelor orale nu au fost afectate într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi și pct. 5.2).

Rifampicina

La pacienții care nu utilizează și ciclosporină, administrarea concomitentă de micofenolat de mofetil și rifampicină determină o scădere în expunerea la AMF ($ASC_{0-12\text{ h}}$) de 18% până la 70%. Se recomandă monitorizarea valorilor expunerii la AMF și ajustarea corespunzătoare a dozelor de Myclausen pentru menținerea eficacității clinice când rifampicina este administrată concomitent.

Sevelamer

S-au observat scăderi ale C_{\max} și $ASC_{0-12\text{ h}}$ ale AMF de 30% și respectiv 25%, când micofenolatul de mofetil a fost administrat în asociere cu sevelamer, fără nici o consecință clinică (de exemplu rejetul grefei). Totuși, este recomandat să se administreze Myclausen cu cel puțin o oră înainte sau la trei ore după ingestia de sevelamer, pentru a minimiza impactul asupra absorbției de AMF. Nu există date cu privire la administrarea în asociere de micofenolat de mofetil cu alte substanțe de legare a fosfatului, în afară de sevelamer.

Tacrolimus

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu micofenolatul de mofetil și tacrolimus, ASC și C_{max} a AMF, metabolitul activ al micofenolatului de mofetil, nu au fost semnificativ influențate de administrarea în asociere cu tacrolimus. Dimpotrivă, s-a observat o creștere cu aproximativ 20% a ASC a tacrolimus când au fost administrate doze repetate de micofenolat de mofetil (1,5 g de două ori pe zi) la pacienții cu transplant hepatic la care s-a administrat tacrolimus.

Cu toate acestea, la pacienții cu transplant renal, concentrațiile plasmatice ale tacrolimus nu par să fie influențate de micofenolatul de mofetil (vezi și pct. 4.4).

Vaccinuri vii

Vaccinurile vii nu trebuie administrate pacienților cu insuficiență a răspunsului imun. Răspunsul umoral la administrarea altor vaccinuri poate fi diminuat (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Alte posibile interacțiuni

Administrarea concomitentă de probenecid și micofenolat de mofetil la maimuță a determinat creșterea de 3 ori a ASC a AMFG. Astfel, alte substanțe care sunt eliminate prin secreție tubulară renală ar putea intra în competiție cu AMFG și, prin aceasta, ar putea determina creșterea concentrației plasmatice a AMFG sau a altor substanțe eliminate prin secreție tubulară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Trebuie evitată apariția sarcinii în timpul tratamentului cu micofenolat. De aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (vezi pct. 4.3) înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, în timpul și o perioadă de 6 săptămâni după încetarea tratamentului, cu excepția cazului în care metoda contraceptivă aleasă este abținerea. Este de preferat să se utilizeze simultan două metode de contracepție complementare.

Sarcina

Myclausen este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un alt tratament adecvat disponibil pentru a preveni rejețul de transplant. Tratamentul nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă, fără prezentarea unui test de sarcină cu rezultat negativ, pentru a exclude posibilitatea utilizării neintenționate în timpul sarcinii.

Pacienții de sex feminin aflați la vârstă fertilă trebuie informați la începutul tratamentului cu privire la riscul crescut de avort spontan și de malformații congenitale și trebuie consiliați cu privire la prevenirea și planificarea sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să prezinte două teste de sarcină, din sânge sau din urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml, pentru a exclude expunerea neintenționată a unui embrion la micofenolat de mofetil. Se recomandă ca al doilea test să fie efectuat la interval de 8 - 10 zile mai târziu după primul test. În cazul transplanturilor provenite de la donatori decedați, dacă nu este posibilă efectuarea a două teste cu 8 - 10 zile înainte de începerea tratamentului (din cauza momentului disponibilității organului de transplant), un test de sarcină trebuie efectuat imediat înainte de începerea tratamentului și un alt test 8 - 10 zile mai târziu. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, după ce este raportat un decalaj în utilizarea contracepției). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacienta. Pacientele trebuie instruite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide.

Micofenolatul de mofetil este o substanță activă cu un efect teratogen puternic la om, prezentând risc crescut de avorturi spontane și malformații congenitale în caz de expunere în timpul sarcinii;

- S-au raportat cazuri de avorturi spontane la 45 - 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat mofetil, comparativ cu o rată raportată cu valori cuprinse între 12 și 33% la pacientele cu transplant de organe solide tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat mofetil.
- Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, cazurile de malformații congenitale au apărut la 23 - 27% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost expuse la micofenolat de mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre nou-născuții vii din întreaga populație și cu 4 până la 5% dintre nou-născuții vii ai căror mame au fost tratate cu alte imunosupresoare decât micofenolat de mofetil după un transplant de organ).

În perioada ulterioară punerii pe piață s-au observat malformații congenitale, inclusiv raportări de malformații congenitale multiple la copiii pacienților expuse în timpul sarcinii la Myclausen în asociere cu alte imunosupresoare. Următoarele malformații congenitale au fost raportate cel mai frecvent:

- Anomalii ale urechii (de exemplu, anomalii de formare sau absența urechii externe), atrezie a canalului auditiv extern (urechea medie);
- Malformații faciale, cum sunt cheiloschizis, palatoschizis, micrognație și hipertelorism orbital;
- Anomalii ale ochiului (de exemplu, colobom);
- Afecțiuni cardiace congenitale, cum sunt defecte de sept atrial și ventricular;
- Malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- Malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- Malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida.
- Anomalii renale

În plus, au existat raportări izolate privind următoarele malformații:

- Microftalmie;
- Chist de plex coroid congenital;
- Agenezia septului pellucid;
- Agenezia nervului olfactiv.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele limitate demonstrează că, acidul micofenolic se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție la sugarii alimentați natural a reacțiilor adverse grave determinate de acidul micofenolic, administrarea Myclausen este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Bărbați

Dovezile disponibile clinice limitate nu evidențiază existența unui risc crescut de malformații congenitale sau avort în urma expunerii pe cale paternă la micofenolat.

AMF este un teratogen puternic. AMF poate fi prezent în spermă. Pe baza dazelor de la animale, calculele privind cantitatea care ar putea fi transferată la femeie sugerează că s-ar transmite într-o proporție prea mică pentru a avea vreun efect probabil. Studiile efectuate la animale au evidențiat că, micofenolatul este genotoxic la concentrații care depășesc doar cu puțin nivelurile de expunere terapeutică la om, astfel încât riscul de efecte genotoxice asupra celulelor din spermă nu poate fi exclus complet.

Ca urmare, se recomandă următoarele măsuri de precauție: utilizarea de către pacienții de sex masculin activi din punct de vedere sexual sau de către partenerii acestora a unei metode de contracepție sigure pe durata tratamentului pacientului de sex masculin și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea administrării micofenolatului de mofetil. Pacienții de sex masculin cu potențial fertil trebuie informați despre aceasta și să discute cu personal calificat din domeniul sănătății cu privire la potențialele riscuri de a deveni tați.

Fertilitatea

Micofenolatul de mofetil nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi în cazul administrării orale de doze de până la 20 mg/kg și zi. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a fost de 2 – 3 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și de 1,3 – 2 ori mai mare decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. Într-un studiu asupra fertilității și funcției de reproducere efectuat la femelele de șobolan, administrarea orală de doze de 4,5 mg/kg și zi a determinat malformații (incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie) la prima generație de urmași, în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestei doze a reprezentat aproximativ 0,5 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 2 g/zi la pacienții cu transplant renal și aproximativ 0,3 ori din expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor clinice recomandate de 3 g/zi la pacienții cu transplant cardiac. La următoarea generație sau la femele nu s-a evidențiat niciun efect asupra parametrilor fertilității sau reproducerii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Micofenolatul de mofetil are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Micofenolatul de mofetil poate cauza somnolență, confuzie, amețelă, tremor sau hipotensiune arterială, prin urmare, se recomandă precauție pacienților atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Diareea (până la 52,6%), leucopenia (până la 45,8%), infecțiile bacteriene (până la 39,9%) și vărsăturile (până la 39,1%) au fost printre cele mai frecvente reacții adverse și/sau grave asociate administrării micofenolatului de mofetil în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. Există, de asemenea, dovezi privind creșterea frecvenței de apariție a anumitor tipuri de infecții (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de convenția MedDRA, împreună cu frecvențele lor, sunt prezentate în Tabelul 1. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). Din cauza diferențelor mari observate în frecvența anumitor reacții adverse în cazul indicațiilor de transplant diferite, frecvența este prezentată separat pentru pacienții cu transplant renal, hepatic și cardiac.

Tabelul 1 Reacții adverse

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Infecții și infestări			
Infecții bacteriene	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții fungice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții cu protozoare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții virale	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Neoplasm benign cutanat	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Limfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburare limfoproliferativă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Neoplasm	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Cancer cutanat	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Aplazie eritrocitară pură	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Insuficiență a măduvei osoase	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Echimoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Leucocitoză	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Leucopenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancitopenie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Pseudolinfom	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Trombocitopenie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Acidoză	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipercolesterolemie	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hiperglicemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperkaliemia	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hiperlipidemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Hipocalcemie	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Hiperuricemie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Gută	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Scădere în greutate	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice			
Stare confuzională	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Depresie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Insomnie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Anxietate	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gândire anormală	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Amețeață	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertonie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Parestizie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Somnolență	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tremor	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Convulsii	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace			
Tahicardie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări vasculare			

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipotensiune arterială	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Limfocel	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tromboză venoasă	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vasodilatație	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Bronșiectazie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tuse	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispnee	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Efuziuni pleurale	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Fibroză pulmonară	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Distensie abdominală	Frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Colită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Scădere a poftei de mâncare	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dispepsie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Esofagită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erucții	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
Flatulență	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Gastrită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hemoragie gastrointestinală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulcer gastrointestinal	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Hiperplazie gingivală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ileus	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Ulceratii bucale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Stomatită	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Vărsături	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Hipogamaglobulinemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare			
Creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Creșterea concentrației plasmatică a lactatdehidrogenazei	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente

Reacția adversă (MedDRA) Aparate, sisteme și organe	Transplant renal	Transplant hepatic	Transplant cardiac
	Frecvență	Frecvență	Frecvență
Hepatită	Frecvente	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hiperbilirubinemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Icter	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			
Acnee	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Alopecie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Erupecie cutanată tranzitorie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hipertrofie cutanată	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Artralgie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Slăbiciune musculară	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Hipercreatininemie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Creșterea concentrației de uree din sânge	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hematurie	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvente
Insuficiență renală	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Astenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Frisoane	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Edem	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Hernie	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Indispoziție	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Durere	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Febră	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sindrom inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei <i>de novo</i> a purinei	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boli maligne

Pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv cu asocieri de medicamente, inclusiv cu micofenolat de mofetil, au un risc crescut de a dezvolta limfoame și alte boli maligne, mai ales ale pielii (vezi pct. 4.4). Datele privind siguranța administrării pe o perioadă de 3 ani la pacienții cu transplant renal și la cei cu transplant cardiac, nu au evidențiat modificări neașteptate ale incidenței bolilor maligne, comparativ cu datele obținute într-o perioadă de 1 an. Pacienții cu transplant hepatic au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an, dar mai puțin de 3 ani.

Infecții

Toți pacienții tratați cu imunosupresoare prezintă un risc crescut de a face infecții bacteriene, virale și fungice (unele dintre ele conducând la deces), inclusiv cele cauzate de agenți oportuniști și reactivare virală latentă. Riscul crește odată cu încărcătura totală de imunosupresoare (vezi pct. 4.4). Cele mai severe infecții au fost sepsis, peritonită, meningită, endocardită, tuberculoză și infecția cu micobacterii atipice. Infecțiile cu germeni oportuniști apărute cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice controlate efectuate la pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil (2 g sau 3 g pe zi) în asociere cu alte imunosupresoare și care au fost urmăriți timp de cel puțin 1 an au fost candidoze cutaneo-mucoase, viremie/sindrom determinate de CMV și infecție cu Herpes simplex. Procentul pacienților cu viremie/sindrom determinate de CMV a fost de 13,5%. La pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv micofenolat de mofetil, au fost raportate cazuri de nefropatie asociată virusului BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC.

Tulburări hematologice și limfatice

Citopeniile, inclusiv leucopenia, anemia, trombocitopenia și pancitopenia, sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil și pot duce sau contribui la apariția unor infecții și hemoragii (vezi pct. 4.4). S-au raportat agranulocitoză și neutropenie, prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a pacienților cărora li se administrează micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4). S-au raportat cazuri de anemie aplastică și insuficiență a măduvei osoase la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil, unele dintre acestea fiind letale. Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost observate cazuri izolate de morfologie anormală a neutrofilelor, incluzând anomalia dobândită Pelger-Huet. Aceste modificări nu sunt asociate cu deteriorarea funcției neutrofilelor. În investigațiile hematologice, aceste modificări pot sugera o „deviere la stânga” maturității neutrofilelor, care poate fi interpretată greșit ca un semn al infecției la pacienții imunosupresați cum ar fi cei cărora li se administrează micofenolat de mofetil.

Tulburări gastro-intestinale

Cele mai grave tulburări gastro-intestinale au fost ulcerația și hemoragia, care sunt riscuri cunoscute asociate cu micofenolat mofetil. În studiile clinice pivot, s-au raportat frecvent ulcere bucale, esofagiene, gastrice, duodenale și intestinale, complicate deseori cu hemoragii, precum și hematemeză, melenă și forme hemoragice de gastrită și colită. Cele mai frecvente tulburări gastro-intestinale, însă, au fost diareea, greața și vărsăturile. Investigațiile endoscopice la pacienții cu diaree asociată cu micofenolat de mofetil au indicat cazuri izolate de atrofie a vilozităților intestinale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem și reacții anafilactice.

Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală

S-au raportat cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat de mofetil, în principal în primul trimestru, vezi pct. 4.6.

Afecțiuni congenitale

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost observate malformații congenitale la copiii ai căror mame au fost expuse în timpul sarcinii la terapia cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare, vezi pct. 4.6.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Au existat raportări izolate de afecțiuni pulmonare interstițiale și fibroză pulmonară, unele dintre ele letale, la pacienții tratați cu micofenolat de mofetil în asociere cu alte imunosupresoare. De asemenea, s-au raportat cazuri de bronșiectazie la copii și adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în asociere cu alte medicamente imunosupresoare s-a raportat hipogamaglobulinemie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

În timpul studiilor pivot s-a raportat foarte frecvent edemul, inclusiv edemul periferic, facial și scrotal. De asemenea, s-au raportat foarte frecvent dureri musculoscheletice cum sunt mialgia și dureri de gât și de spate.

În perioada ulterioară punerii pe piață, a fost descris sindromul inflamator acut asociat inhibitorilor sintezei *de novo* a purinei, ca o reacție proinflamatorie paradoxală, asociată cu administrarea de micofenolat de mofetil și acid micofenolic, caracterizat prin febră, artralgie, artrită, durere musculară și valori crescute ale markerilor inflamatori. Rapoartele de caz din literatură au arătat îmbunătățirea rapidă după întreruperea administrării medicamentului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Tipul și frecvența reacțiilor adverse raportate într-un studiu clinic, în care au fost recrutați 92 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cărora li s-a administrat pe cale orală micofenolat de mofetil, în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi, au fost, în general, similare celor observate la pacienții adulți cărora li s-a administrat 1 g micofenolat de mofetil de două ori pe zi. Cu toate acestea, următoarele reacții adverse cauzate de tratament au fost mai frecvente la copii și adolescenți, mai ales la copiii cu vârsta sub 6 ani, comparativ cu cele apărute la adulți: diaree, sepsis, leucopenie, anemie și infecție.

Pacienți vârstnici

În general, pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cauzate de imunosupresie. Pacienții vârstnici, cărora li se administrează micofenolat de mofetil în cadrul tratamentului imunosupresor asociat, pot prezenta un risc crescut de a face anumite infecții (inclusiv boală invazivă tisulară determinată de virusul citomegalic) și, posibil, hemoragii gastrointestinale și edem pulmonar comparativ cu persoanele mai tinere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Raportările de supradozaj cu micofenolat de mofetil au fost primite din studiile clinice și în timpul experienței după punerea pe piață a medicamentului. În multe dintre aceste cazuri nu au fost raportate evenimente adverse. În acele cazuri de supradozaj în care au fost raportate evenimente adverse, reacțiile se încadrează în profilul de siguranță cunoscut al medicamentului.

Se așteaptă ca un supradozaj cu micofenolat de mofetil poate avea ca rezultat deprimarea accentuată a sistemului imunitar și creșterea susceptibilității la infecții și deprimare a măduvei osoase (vezi pct. 4.4). În caz de apariție a neutropeniei, doza de Myclausen trebuie întreruptă sau redusă (vezi pct. 4.4).

Nu se așteaptă ca prin hemodializă să se elimine cantități clinic semnificative de AMF sau AMFG. Chelatorii acizilor biliari, cum este colestiramina, pot elimina AMF prin scăderea recirculării enterohepatice a medicamentului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți imunosupresori, codul ATC: L04AA06

Mecanism de acțiune

Micofenolatul de mofetil este esterul 2-morfolinoetil al AMF. AMF este un inhibitor selectiv, necompetitiv și reversibil al IMPDH și, de aceea, inhibă calea de sinteză *de novo* a nucleotidului guanozină fără încorporare în ADN.

Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, iar celelalte tipuri de celule pot utiliza căi accesorii, AMF are efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor decât asupra altor celule.

În plus față de inhibarea IMPDH și deprivarea rezultată a limfocitelor, AMF influențează și punctele de control celulare responsabile de programarea metabolică a limfocitelor. S-a demonstrat, folosind celule umane T CD4+, că AMF mută activitățile transcripționale în limfocite dintr-o stare proliferativă în procese catabolice relevante pentru metabolism și supraviețuire, conducând la o stare de anergie a celulelor T, prin care celulele nu răspund la antigenul lor specific.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, micofenolatul de mofetil este absorbit rapid și în proporție mare și este metabolizat complet la primul pasaj hepatic, fiind transformat în metabolitul său activ, AMF. Așa cum o demonstrează supresia rejetului acut de grefă după efectuarea unui transplant renal, activitatea imunosupresivă a micofenolatului de mofetil este corelată cu concentrația plasmatică a AMF. Biodisponibilitatea medie a micofenolatului de mofetil administrat pe cale orală, estimată pe baza parametrilor farmacocinetici ai AMF, este de 94% comparativ cu cea estimată în cazul administrării i.v. a micofenolatului de mofetil. Alimentele nu au avut niciun efect asupra gradului de absorbție (ASC a AMF) a micofenolatului de mofetil când acesta a fost administrat în doză de 1,5 g de două ori pe zi la pacienții cu transplant renal. Cu toate acestea, C_{max} a AMF a scăzut cu 40% în prezența alimentelor. După administrare orală, micofenolatul de mofetil nu este decelabil în plasmă.

Distribuție

De obicei, ca rezultat al recirculării enterohepatice, se observă creșteri secundare ale concentrației plasmatică a AMF la aproximativ 6-12 ore după administrare. Administrarea concomitentă de colestiramină (4 g de trei ori pe zi) determină o scădere a ASC a AMF de aproximativ 40%, indicând existența unui circuit enterohepatic semnificativ. La concentrații plasmatică relevante clinic, AMF este legat în proporție de 97% de albuminele plasmatică.

În perioada imediat ulterioară transplantului (< 40 de zile după transplant), pacienții cu transplant renal, cardiac și hepatic au prezentat valori ASC medii ale AMF cu aproximativ 30% mai scăzute și valori ale C_{max} cu aproximativ 40% mai scăzute decât după un interval mai îndelungat de la transplant (la 3 – 6 luni după transplant).

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de glucuronil transferază (izofoma UGT1A9), formând glucuronidul fenolic inactiv al AMF (AMFG). *In vivo*, AMFG este reconvertit înapoi la AMF liber pe calea circuitului enterohepatic. Se formează, de asemenea, un compus acilglucuronoconjugat minor (AcAMFG). AcAMFG este activ farmacologic și se presupune că este responsabil de unele reacții adverse ale micofenolatului de mofetil (diaree, leucopenie).

Eliminare

O cantitate neglijabilă de medicament este excretată în urină ca AMF (< 1% din doză). După administrarea orală a micofenolatului de mofetil marcat radioactiv, acesta se elimină complet; 93% din doza administrată se regăsește în urină și 6% în materiile fecale. Majoritatea dozei administrate (aproximativ 87%) este excretată în urină sub formă de AMFG.

La concentrațiile plasmatică întâlnite în clinică, AMF și AMFG nu pot fi hemodializate. Cu toate acestea, la concentrații plasmatică mari de AMFG (> 100 micrograme/ml), pot fi îndepărtate cantități mici de AMFG. Prin interferența cu recircularea enterohepatică a medicamentului, chelatorii de acizi biliari, cum este colestiramina, reduc ASC a AMF (vezi pct. 4.9).

Distribuția AMF depinde de diferiți transportori. Polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP) și proteina 2 asociată rezistenței plurimedicaționale (MRP2) sunt implicate în distribuția AMF; izoformele OATP, MRP2 și proteina de rezistență la cancerul mamar (BRCP) sunt transportori asociați cu excreția biliară a derivaților glucuronoconjugăți. Proteina 1 de rezistență plurimedicaționale (MDR1) are de asemenea capacitatea de a transporta AMF, dar contribuția sa pare să fie limitată la procesul de absorbție. La nivel renal, AMF și metabolizii acestuia interacționează puternic cu transportorii renali de anioni organici.

Reciclarea enterohepatică interferează cu determinarea exactă a parametrilor de distribuție a AMF, astfel încât pot fi indicate doar valorile aparente. La voluntarii sănătoși și la pacienții cu boli autoimune au fost observate valori aproximative ale clearance-ului de 10,6 l/oră și, respectiv, de 8,27 l/oră și valori ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 17 ore. La pacienții supuși transplantului,

valorile medii ale clearance-ului au fost mai mari (interval 11,9-34,9 l/oră) și timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt (5-11 ore), cu diferențe minore între pacienții cu transplant renal, hepatic sau cardiac. Acești parametri ai eliminării plasmatice prezintă variații interindividuale în funcție de tipul medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent, intervalul de timp de la transplant, concentrația plasmatică a albuminei și funcția renală. Acești factori explică de ce, în cazul administrării micofenolat de mofetil concomitent cu ciclosporină, se constată o reducere a expunerii la micofenolat de mofetil și de ce concentrațiile plasmatice tind să crească în timp, comparativ cu cele observate imediat după transplant.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu cu administrare de doze unice (6 subiecți/grup), ASC medii ale AMF la subiecții cu insuficiență renală cronică severă (rata filtrării glomerulare < 25 ml/min și 1,73 m²) au fost cu 28-75% mai mari față de valorile medii înregistrate la subiecții sănătoși sau la subiecții cu grade mai mici de insuficiență renală. ASC medii ale AMFG după administrarea unei doze unice au fost de 3-6 ori mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă decât la subiecții cu insuficiență renală ușoară sau la subiecții sănătoși, în conformitate cu eliminarea renală a AMFG. Nu s-a studiat administrarea dozelor repetate de micofenolat de mofetil la pacienții cu insuficiență renală cronică severă. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienții cu transplant cardiac sau hepatic și insuficiență renală cronică severă.

Întârzierea reluării funcției rinichiului grefat

La pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat post-transplant, ASC medii ale AMF_{0-12 ore} au fost comparabile cu cele observate la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. ASC medii ale AMFG_{0-12 ore} au fost de 2-3 ori mai mari decât la pacienții fără întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. S-ar putea să existe o creștere tranzitorie a fracției libere și a concentrației plasmatice a AMF la pacienții cu întârziere a reluării funcției rinichiului grefat. Nu pare a fi necesară ajustarea dozelor de Myclausen.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesul de glucuronoconjugare hepatică a AMF a fost relativ neinfluențat de către boala parenchimatooasă hepatică. Efectele bolii hepatice asupra acestor procese depind probabil de particularitățile acesteia. Bolile hepatice cu afectare predominant biliară, cum ar fi ciroza biliară primitivă, pot avea un efect diferit.

Copii și adolescenți

S-au evaluat parametrii farmacocinetici la 49 de copii cu transplant renal (cu vârsta între 2 și 18 ani), cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 600 mg/m² de două ori pe zi. Această doză a determinat obținerea unor valori ale ASC a AMF similare celor observate la adulții cu transplant renal cărora li s-a administrat micofenolat de mofetil în doză de 1 g de două ori pe zi în perioada imediat următoare și perioada tardivă post-transplant. Valorile ASC ale AMF în perioada precoce și tardivă post-transplant au fost similare pentru toate grupele de vârstă.

Pacienți vârstnici

Nu s-a constatat modificarea farmacocineticii micofenolatului mofetil și a metaboliților săi la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu pacienții mai tineri cărora li s-a efectuat transplant.

Pacienți care utilizează contraceptive orale

Într-un studiu cu administrare concomitentă de micofenolat de mofetil (1 g de două ori pe zi) și contraceptive orale combinate care conțineau etinilestradiol (0,02 mg până la 0,04 mg) și levonorgestrel (0,05 mg până la 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) sau gestoden (0,05 mg până la 0,10 mg), efectuat la 18 femei fără transplant (cărora nu li se administra alt imunosupresor), timp de 3 cicluri menstruale consecutive, s-a demonstrat că nu există nicio influență relevantă clinic a micofenolatului de mofetil asupra suprimării ovulației de către contraceptivele orale. Concentrațiile plasmatice de LH, FSH și progesteron nu au fost influențate semnificativ. Farmacocinetica contraceptivelor orale nu a fost afectată

într-un grad relevant din punct de vedere clinic de administrarea în asociere a micofenolatului de mofetil (vezi de asemenea, pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe modelele experimentale, micofenolatul de mofetil nu s-a dovedit a fi carcinogen. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animale a determinat o expunere sistemică de 2-3 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant renal, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 2 g pe zi și de 1,3-2 ori mai mare (ASC sau C_{max}) decât cea observată la pacienții cu transplant cardiac, în cazul utilizării în clinică a dozei recomandate de 3 g pe zi.

Două teste de genotoxicitate (testul *in vitro* al limfomului la șoarece și testul micronucleilor *in vivo* de la nivelul măduvei hematogene la șoarece) au demonstrat potențialul micofenolatului de mofetil de a determina aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi legate de mecanismul de acțiune farmacodinamică și anume de inhibarea sintezei nucleotidelor în celulele sensibile. Alte teste *in vitro* pentru detectarea mutațiilor genetice nu au demonstrat activitate genotoxică.

În studiile de teratogenitate efectuate la șobolani și iepuri, resorbțiile fetale și malformațiile au apărut la șobolani în cazul administrării dozei de 6 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anoftalmie, agnație și hidrocefalie), iar la iepuri în cazul administrării dozei de 90 mg/kg și zi (malformațiile incluzând anomalii cardiovasculare și renale, cum sunt cord ectopic, rinichi ectopici și hernie diafragmatică și ombilicală), în absența toxicității materne. Expunerea sistemică în cazul administrării acestor doze este aproximativ echivalentă sau mai mică de 0,5 ori decât expunerea realizată în cazul administrării dozelor recomandate în clinică la pacienții cu transplant renal (2 g pe zi) și de aproximativ 0,3 ori mai mari decât expunerea realizată în cazul administrării dozele recomandate în clinică la pacienții cu transplant cardiac (3 g pe zi) (vezi pct. 4.6).

Sistemele hematopoietic și limfoid au fost principalele organe afectate în studiile toxicologice efectuate cu micofenolat de mofetil la șobolan, șoarece, câine și maimuță. Aceste efecte au apărut la valori ale expunerii sistemice echivalente sau mai mici decât expunerea clinică în cazul administrării dozei de 2 g pe zi, recomandată la pacienții cu transplant renal. Efectele gastrointestinale au fost observate la câine la valori de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică realizată în cazul administrării dozelor recomandate. Efectele gastrointestinale și renale determinate de deshidratare au fost observate, de asemenea, la maimuță în cazul administrării celor mai mari doze (valori ale expunerii sistemice echivalente sau mai mari decât expunerea clinică). Profilul de toxicitate non-clinică al micofenolatului de mofetil pare să fie în concordanță cu evenimentele adverse observate în studiile clinice efectuate la om, care oferă acum date de siguranță mai relevante pentru pacienți (vezi pct. 4.8).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon pregelatinizat (de porumb)

Croscarmeloză sodică

Povidonă (K-30)

Stearat de magneziu

Învelișul exterior al capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-Aluminiu conținând 10 capsule

Fiecare cutie conține 100 sau 300 capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs medical neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/647/003-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 7 Octombrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚI RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚI RESPONSABILIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabili pentru eliberarea seriei

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI.

- Planul de management al riscului (PMR)

Nu este cazul.

- Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialului educațional și chestionarului de urmărire a sarcinii, inclusiv comunicarea cu mass media, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Materialul educațional are drept scop asigurarea că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții sunt conștienți de riscul teratogen și mutagen și sunt informați cu privire la necesitatea de a efectua teste de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Myclausen, la cerințele privind contracepția atât pentru bărbați, cât și pentru femei și despre procedura aplicabilă în cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu Myclausen.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare SM în care Myclausen este comercializat, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu sau eliberează Myclausen și tuturor pacienților care utilizează Myclausen li se va furniza următorul pachet educațional:

- Material educațional destinat medicilor
- Material de informare pentru pacienți

Materialul educațional destinat profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialul de informare pentru pacienți trebuie să conțină:

- Prospect

Ghid pentru pacienți

Materialele educaționale trebuie implementate în decurs de patru luni după finalizarea acestei proceduri și trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

Trebuie furnizate ghiduri separate pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți. Pentru pacienți, informațiile adresate femeilor și cele adresate bărbaților trebuie să fie separate în mod corespunzător. Ghidurile trebuie să acopere următoarele puncte:

- O introducere prezentă în fiecare ghid va informa cititorul că scopul ghidului este de a-i informa asupra faptului că expunerea fetală trebuie evitată și despre modul de a reduce la minimum riscul apariției malformațiilor congenitale și a avortului, asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil. Aceasta va explica faptul că, deși acest ghid este foarte important, el nu furnizează informații complete despre micofenolatul de mofetil și că RCP-ul (pentru profesioniștii din domeniul sănătății) și prospectul (pentru pacienți) furnizate împreună cu medicamentul trebuie, de asemenea, citite cu atenție.
- Informații generale despre efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil la om. Această secțiune va furniza informații importante privind efectul teratogen și mutagen al micofenolatului de mofetil. Această secțiune va oferi detalii despre natura și importanța acestui risc, în concordanță cu informațiile din RCP. Informațiile furnizate în această secțiune vor facilita înțelegerea corectă a riscului și vor explica motivele pentru aplicarea metodelor de prevenire a sarcinii prezentate ulterior. De asemenea, ghidurile trebuie să menționeze faptul că pacienții nu trebuie să dea acest medicament niciunei alte persoane.
- Consilierea pacienților: Această secțiune va evidenția importanța unui dialog strâns, informativ și continuu între pacient și profesionistul din domeniul sănătății privind riscurile asupra sarcinii asociate cu utilizarea de micofenolat de mofetil și strategiile relevante de reducere a acestor riscuri, inclusiv opțiunile alternative de tratament, dacă este cazul. Va fi evidențiată necesitatea de a planifica o sarcină.
- Necesitatea de a evita expunerea fetală: Cerințele privind contracepția pentru pacienții aflați la vârsta fertilă aplicate înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Vor fi explicate cerințele privind contracepția pentru pacienții bărbați activi din punct de vedere sexual (inclusiv bărbații vasectomizați) și pentru femeile aflate la vârsta fertilă. Va fi menționată clar necesitatea utilizării măsurilor de contracepție înainte, în timpul și după tratamentul cu micofenolat de mofetil, inclusiv detalii privind perioada în care utilizarea măsurilor contraceptive trebuie continuată după încetarea tratamentului.

În plus, textul referitor la femei trebuie să explice necesitatea efectuării testelor de sarcină înainte și în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, inclusiv recomandări privind efectuarea a două teste de sarcină al căror rezultat să fie negativ înainte de începerea tratamentului și importanța momentului efectuării acestor teste. Va fi explicată, de asemenea, necesitatea efectuării testelor de sarcină în timpul tratamentului.

- Recomandări privind faptul că pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după întreruperea administrării micofenolatului de mofetil. În plus, bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de 90 zile după întreruperea tratamentului cu micofenolat de mofetil.
- Recomandări privind măsurile ce trebuie luate atunci când apare o sarcină sau dacă este suspectată prezența unei sarcini în timpul sau la scurt timp după tratamentul cu micofenolat de mofetil. Pacienții vor fi informați despre faptul că nu trebuie să înceteze să utilizeze micofenolatul de mofetil, dar trebuie să-și contacteze imediat medicul. Le va fi explicat faptul că modul corect de acțiune va fi determinat de la caz la caz, pe baza unei evaluări individuale a balanței beneficiu/risc, după o discuție între medicul curant și pacient.

În plus, chestionarul de urmărire a sarcinii, inclusiv detaliile privind expunerea în timpul sarcinii, momentul administrării și doza, durata tratamentului înainte și în timpul sarcinii, medicamentele

administrare concomitent, riscurile teratogene cunoscute și detaliile complete privind malformațiile congenitale, trebuie agreate împreună cu autoritatea națională competentă și implementate în decurs de patru luni după finalizarea acestei proceduri.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myclausen 500 mg comprimate filmate
Micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Comprimatele filmate Myclausen trebuie manipulate cu precauție.
A nu se rupe sau sfărâma comprimatele.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs medical neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/647/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myclausen 500 mg comprimate filmate
Micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

150 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Comprimatele filmate Myclausen trebuie manipulate cu precauție.
A nu se rupe sau sfărâma comprimatele.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs medical neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/647/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Myclausen 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myclausen 500 mg comprimate filmate
Micofenolat de mofetil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Passauer Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myclausen 250 mg capsule
Micofenolat de mofetil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 capsule
300 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capsulele Myclausen trebuie manipulate cu precauție.
A nu se deschide sau sfărâma capsulele. A nu se inhala pulberea din interiorul capsulelor și a nu se permite contactul acestora cu pielea.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs medical neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/647/003 (100 capsule)
EU/1/10/647/004 (300 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Myclausen 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]
SN: {număr} [număr de serie]
NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myclausen 250 mg capsule
Micofenolat de mofetil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Passauer Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Myclausen 500 mg comprimate filmate Micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Myclausen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Myclausen
3. Cum să luați Myclausen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Myclausen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Myclausen și pentru ce se utilizează

Myclausen conține micofenolat de mofetil.

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit „imunosupresoare”.

Myclausen este utilizat pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă un organ transplantat.

- Un rinichi, o inimă sau un ficat.

Myclausen trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Myclausen

ATENȚIONARE

Micofenolatul de mofetil provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului de mofetil asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile.

Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat de mofetil. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu luați Myclausen

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul de mofetil provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.
- Dacă nu utilizați metode eficiente de contracepție (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).

- Dacă alăptați.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Myclausen.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Myclausen:

- Dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție, cum sunt febră sau durere în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv, cum este ulcerul gastric
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați Myclausen.
- Dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Myclausen.

Efectul expunerii la soare

Myclausen reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați-vă expunerea la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtați haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizați o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 2 ani, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele.

Myclausen împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, incluzând medicamentele din plante. Acest lucru este necesar deoarece Myclausen poate modifica modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot modifica modul în care acționează Myclausen.

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu Myclausen:

- azatioprină sau alte medicamente care vă suprimă sistemul imunitar (administrat după o operație de transplant)
- colestiramină (utilizată pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol)
- rifampicină (un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC))
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni (utilizate pentru probleme cu cantitatea de acid din stomacul dumneavoastră, cum este indigestia)
- substanțe de legare a fosfatului (utilizate de persoanele diagnosticate cu insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge)
- antibiotice (utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene)
- isavuconazol (utilizat pentru a trata infecțiile fungice)
- telmisartan (utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută)

Vaccinuri

Dacă este necesar să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce luați Myclausen, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu Myclausen și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Myclausen și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

Myclausen împreună cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu au niciun efect asupra tratamentului dumneavoastră cu Myclausen.

Contracepția în cazul femeilor care iau Myclausen

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu Myclausen. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați Myclausen
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu Myclausen
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu Myclausen.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă. **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.**

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovarele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau Myclausen

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu Myclausen.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau plănuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Plănuiți să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți o metodă contraceptivă eficientă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare Myclausen până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul de mofetil provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ

anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

Alăptarea

Nu luați Myclausen dacă alăptați. Acest lucru este necesar deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele femeii care alăptează.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Myclausen are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

Myclausen conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Myclausen

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza pe care o luați depinde de tipul de transplant care vi s-a efectuat. Dozele uzuale sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 3 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 4 comprimate (2 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 2 comprimate dimineața și apoi 2 comprimate seara.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

- Doza administrată variază în funcție de dimensiunile copilului.
- Medicul dumneavoastră decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutateii copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau „m²”). Doza recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi.

Transplant cardiac

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 6 comprimate (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 3 comprimate dimineața și apoi 3 comprimate seara.

Copii

- Nu există informații cu privire la utilizarea Myclausen la copii și adolescenți cu transplant cardiac.

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză de Myclausen trebuie să vă fie administrată oral la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente.
- Doza zilnică este de 6 comprimate (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 3 comprimate dimineața și apoi 3 comprimate seara.

Copii

- Nu există informații cu privire la utilizarea Myclausen la copii și adolescenți cu transplant hepatic.

Cum să luați Myclausen

- Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă.
- Nu le rupeți sau sfărâmați.

Dacă ați luat mai mult Myclausen decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Myclausen decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la un spital. De asemenea, luați aceste măsuri dacă altcineva ia din greșeală medicamentul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă ați uitat să luați Myclausen

Oricând ați uitat să vă luați medicamentul, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să-l luați la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Myclausen

Nu încetați să luați Myclausen decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul, vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflarea a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate la respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule din sânge sau semne ale unor infecții.

Copiii pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse. Acestea includ diareea, infecțiile, numărul redus de celule albe și celule roșii în sânge.

Lupta împotriva infecțiilor

Myclausen reduce apărarea organismului dumneavoastră. Acest lucru este necesar pentru a vă împiedica organismul să respingă organul transplantat. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții la nivelul creierului, pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau Myclausen au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții adverse generale

Puteți prezenta reacții adverse generale care vă afectează corpul ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum sunt anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum sunt dureri la nivelul stomacului, pieptului, articulațiilor sau mușchilor), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții adverse pot să includă:

Probleme ale pielii, cum sunt:

- acnee, herpes, zona zoster, îngroșare a pielii, cădere a părului, erupție trecătoare pe piele, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum sunt:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum sunt:

- umflare a gingiilor și ulcere la nivelul gurii
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului
- tulburări gastro-intestinale, inclusiv sângerare
- tulburări ale ficatului
- diaree, constipație, senzație de rău (greață), indigestie, pierdere a poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum sunt:

- stare de amețală, somnolență sau amorțeală
- tremurături, spasme musculare, convulsii
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum sunt:

- modificări ale tensiunii arteriale, ritm rapid al inimii, lărgire a vaselor de sânge.

Probleme ale plămânilor, cum sunt:

- pneumonie, bronșită
- scurtare a respirației, tuse, care pot fi determinate de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii ale plămânului sunt anormal de dilatate) sau de fibroza pulmonară (cicatrizarea plămânului). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dezvoltați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer
- lichid în plămâni sau în interiorul pieptului
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânătăi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Myclausen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere..Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Myclausen

Substanța activă este micofenolatul de mofetil.

Fiecare comprimat conține micofenolat de mofetil 500 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleu:

Celuloză microcristalină, povidonă (K-30), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat), dioxid de titan (E 171), macrogol 3000, talc

Cum arată Myclausen și conținutul ambalajului

Comprimate filmate rotunde de culoare albă.

Myclausen 500 mg comprimate filmate este disponibil în blistere din PVC/Aluminiu conținând 10 comprimate. Fiecare cutie conține 50 sau 150 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Fabricantul

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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)3074460-12

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Myclausen 250 mg capsule Micofenolat de mofetil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Myclausen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Myclausen
3. Cum să luați Myclausen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Myclausen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Myclausen și pentru ce se utilizează

Myclausen conține micofenolat de mofetil.

- Acesta aparține unui grup de medicamente numit „imunosupresoare”.

Myclausen este utilizat pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă un organ transplantat.

- Un rinichi, o inimă sau un ficat.

Myclausen trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente:

- ciclosporină și corticosteroizi.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Myclausen

ATENȚIONARE

Micofenolatul de mofetil provoacă malformații congenitale și avort spontan. Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă, trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat trebuie să fie negativ înainte de începerea tratamentului și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția pe care vi le dă medicul dumneavoastră.

Medicul va discuta cu dumneavoastră și vă va da informații scrise, în special cu privire la efectele micofenolatului de mofetil asupra copiilor nenăscuți. Citiți informațiile cu atenție și respectați instrucțiunile.

Dacă nu înțelegeți aceste instrucțiuni în întregime, vă rugăm să solicitați medicului dumneavoastră să vi le explice din nou înainte de a lua micofenolat de mofetil. A se vedea, de asemenea, informațiile suplimentare de la acest punct, sub “Atenționări și precauții” și “Sarcina și alăptarea”.

Nu luați Myclausen

- Dacă sunteți alergic la micofenolat de mofetil, acid micofenolic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă sunteți o femeie care ar putea să rămână gravidă și nu ați efectuat un test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ înainte de prima prescriere, deoarece micofenolatul de mofetil provoacă malformații congenitale și avort spontan.
- Dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

- Dacă nu utilizați metode eficiente de prevenire a sarcinii sau credeți că ați putea fi gravidă (Vezi Sarcina, contracepția și alăptarea).
- Dacă alăptați.

Nu utilizați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Myclausen.

Atenționări și precauții

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Myclausen:

- dacă aveți vârsta peste 65 de ani, întrucât puteți avea un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, cum sunt anumite infecții virale, sângerări gastro-intestinale și edeme pulmonare, în comparație cu pacienții mai tineri
- Dacă aveți un semn de infecție, cum sunt febră sau durere în gât
- Dacă vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- Dacă ați avut vreodată o problemă cu sistemul digestiv, cum este ulcerul gastric
- Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă în timp ce dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră luați Myclausen.
- dacă aveți un deficit ereditar al unei enzime, cum ar fi sindromul Lesch-Nyhan și sindromul Kelley-Seegmiller

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Myclausen.

Efectul expunerii la soare

Myclausen reduce apărarea organismului dumneavoastră. Ca rezultat, există un risc crescut de apariție a cancerului de piele. Limitați-vă expunerea la soare și la razele UV. Faceți aceasta astfel:

- purtați haine protectoare care vă acoperă, de asemenea, capul, gâtul, brațele și picioarele
- utilizați o cremă ecran cu factor de protecție ridicat.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 2 ani, deoarece pe baza datelor limitate de siguranță și eficacitate pentru această grupă de vârstă nu se pot face recomandări privind dozele.

Myclausen împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, incluzând medicamentele din plante. Acest lucru este necesar deoarece Myclausen poate modifica modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot modifica modul în care acționează Myclausen.

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente înainte de a începe tratamentul cu Myclausen:

- azatioprină sau alte medicamente care vă suprimă sistemul imunitar (administrat după o operație de transplant)
- colestiramină (utilizată pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol)
- rifampicină (un antibiotic utilizat pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor cum este tuberculoza (TBC))
- antiacide sau inhibitori ai pompei de protoni (utilizate pentru probleme cu cantitatea de acid din stomacul dumneavoastră, cum este indigestia)
- substanțe de legare a fosfatului (utilizate de persoanele diagnosticate cu insuficiență renală cronică pentru a reduce cantitatea de fosfat care se absoarbe în sânge)
- antibiotice (utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene)
- isavuconazol (utilizat pentru a trata infecțiile fungice)
- telmisartan (utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută)

Vaccinuri

Dacă este necesar să vi se administreze un vaccin (un vaccin viu) în timp ce luați Myclausen, discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicul dumneavoastră trebuie să vă sfătuiască referitor la ce vaccinuri vă pot fi administrate.

Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu Myclausen și timp de cel puțin 6 săptămâni după încetarea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Myclausen și timp de cel puțin 90 de zile după încetarea tratamentului.

Myclausen împreună cu alimente și băuturi

Alimentele și băuturile nu au niciun efect asupra tratamentului dumneavoastră cu Myclausen.

Contracepția în cazul femeilor care iau Myclausen

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în cazul în care sunteți tratată cu Myclausen. Această atenționare vizează următoarele perioade:

- Înainte de a începe să luați Myclausen
- Pe toată durata efectuării tratamentului cu Myclausen
- Timp de 6 săptămâni după ce întrerupeți tratamentul cu Myclausen.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metoda contraceptivă cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Aceasta va depinde de situația dumneavoastră individuală. Este preferabilă utilizarea a două forme complementare de contracepție deoarece va reduce riscul de a rămâne gravidă. **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă credeți că măsura contraceptivă folosită nu a fost eficientă sau dacă ați uitat să luați comprimatul contraceptiv.**

Nu puteți rămâne gravidă dacă oricare dintre următoarele condiții vi se aplică:

- Sunteți în perioada de post-menopauză, adică aveți vârsta de cel puțin 50 de ani și ultima menstruație a fost cu mai mult de un an în urmă (dacă menstruația a încetat deoarece ați fost tratată pentru cancer, atunci există încă șanse să rămâneți gravidă)
- Trompele uterine și ambele ovare v-au fost îndepărtate în urma unei intervenții chirurgicale (salpingo-ooforectomie bilaterală)
- Uterul dumneavoastră a fost îndepărtat în urma unei intervenții chirurgicale (histerectomie)
- Ovarele dumneavoastră nu mai funcționează (insuficiență ovariană prematură, care a fost confirmată de un specialist ginecolog)
- V-ați născut cu una dintre următoarele afecțiuni rare care fac sarcina imposibilă: genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină
- Sunteți o copilă sau o adolescentă care nu are încă menstruație.

Contracepția în cazul bărbaților care iau Myclausen

Dovezile clinice nu indică existența unui risc crescut de malformații congenitale sau de avort dacă tatăl ia micofenolat. Cu toate acestea, un risc nu poate fi exclus în totalitate. Ca măsură de precauție, se recomandă ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să utilizați o metodă contraceptivă sigură în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după ce ați încetat tratamentul cu Myclausen.

Dacă intenționați să aveți un copil, discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la riscurile potențiale și terapiile alternative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să rămâneți gravidă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscuri în caz de sarcină și alternative pe care le puteți folosi pentru a preveni respingerea organului transplantat în cazul în care:

- Plănuți să rămâneți gravidă.
- Menstruația nu a venit sau credeți că nu a venit, sau aveți sângerare menstruală neobișnuită, sau credeți că sunteți gravidă.
- Aveți contact sexual fără să folosiți o metodă contraceptivă eficientă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu micofenolat de mofetil, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Cu toate acestea, luați în continuare Myclausen până la consultație.

Sarcină

Micofenolatul de mofetil provoacă o frecvență foarte mare de avorturi (50%) și malformații congenitale grave (23-27 %) la copiii nenăscuți. Malformațiile congenitale care au fost raportate includ anomalii ale urechilor, ochilor, feței (cheiloschizis/palatoschizis), sau defecte de dezvoltare a degetelor, inimii, esofagului (tubul care leagă gâtul de stomac), rinichilor și sistemului nervos (de exemplu spina bifida (în cadrul căreia oasele coloanei vertebrale nu sunt dezvoltate corespunzător). Copilul dumneavoastră poate prezenta una sau mai multe dintre aceste malformații.

În cazul în care sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, înainte de a începe tratamentul trebuie să efectuați un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ și trebuie să respectați sfaturile privind contracepția date de medicul dumneavoastră. Medicul vă poate cere să efectuați mai multe teste de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului.

•

Alăptarea

Nu luați Myclausen dacă alăptați. Acest lucru este necesar deoarece cantități mici de medicament pot trece în laptele femeii care alăptează.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Myclausen are o influență moderată asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți somnoros, amorțit sau confuz, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau asistenta și nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun utilaj până nu vă simțiți mai bine.

Myclausen conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Myclausen

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza pe care o luați depinde de tipul de transplant care vi s-a efectuat. Dozele uzuale sunt prezentate mai jos. Tratamentul va continua atât timp cât aveți nevoie pentru a împiedica respingerea organului transplantat.

Transplant renal

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 3 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 8 capsule (2 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 4 capsule dimineața și apoi 4 capsule seara.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani)

- Doza administrată variază în funcție de dimensiunile copilului.
- Medicul dumneavoastră decide care este doza cea mai potrivită pe baza înălțimii și greutateii copilului dumneavoastră (suprafața corporală – măsurată în metri pătrați sau „m²”). Doza recomandată este de 600 mg/m² luată de două ori pe zi.

Transplant cardiac

Adulți

- Prima doză este administrată în primele 5 zile după operația de transplant.
- Doza zilnică este de 12 capsule (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 6 capsule dimineața și apoi 6 capsule seara.

Copii

- Nu există informații cu privire la utilizarea Myclausen la copii și adolescenți cu transplant cardiac.

Transplant hepatic

Adulți

- Prima doză de Myclausen trebuie să vă fie administrată oral la cel puțin 4 zile după operația de transplant și în momentul în care sunteți în stare să înghițiți medicamente.
- Doza zilnică este de 12 capsule (3 g medicament), luată în 2 doze separate.
- Luați 6 capsule dimineața și apoi 6 capsule seara.

Copii

- Nu există informații cu privire la utilizarea Myclausen la copii și adolescenți cu transplant hepatic.

Cum să luați Myclausen

- Înghițiți capsulele întregi cu un pahar cu apă
- Nu le deschideți sau striviți
- Nu luați nicio capsulă spartă sau crăpată.

Aveți grijă să nu lăsați nicio cantitate de pulbere din interiorul unei capsule sparte să vă intre în ochi sau în gură.

- Dacă aceasta se întâmplă, clătiți abundent cu apă de la robinet.

Aveți grijă să nu lăsați nicio cantitate de pulbere din interiorul unei capsule sparte să intre în contact cu pielea dumneavoastră.

- Dacă aceasta se întâmplă, spălați bine zona cu săpun și apă.

Dacă ați luat mai mult Myclausen decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Myclausen decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la un spital. De asemenea, luați aceste măsuri dacă altcineva ia din greșală medicamentul dumneavoastră. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului.

Dacă ați uitat să luați Myclausen

Oricând ați uitat să vă luați medicamentul, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi continuați să-l luați la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Myclausen

Nu încetați să luați Myclausen decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă întrerupeți tratamentul, vă poate crește șansa de respingere a organului dumneavoastră transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- aveți un semn de infecție cum este febra sau durerea în gât
- vă apar orice vânătăi sau sângerări neașteptate
- aveți o erupție trecătoare pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, cu dificultate la respirație – este posibil să aveți o reacție alergică gravă la medicament (cum sunt anafilaxia, angioedemul).

Probleme obișnuite

Unele dintre problemele mai obișnuite sunt diareea, numărul redus de celule albe sau celule roșii în sânge, infecțiile și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă va face în mod regulat analize ale sângelui pentru a verifica orice modificări ale:

- numărului de celule din sânge sau semne ale unor infecții.

Copiii pot fi mai predispuși decât adulții la apariția unor reacții adverse. Acestea includ diareea, infecțiile, numărul redus de celule albe și celule roșii în sânge.

Lupta împotriva infecțiilor

Myclausen reduce apărarea organismului dumneavoastră. Acest lucru este necesar pentru a vă împiedica organismul să respingă organul transplatat. Ca rezultat, organismul dumneavoastră nu va mai putea lupta împotriva infecțiilor atât de bine ca de obicei. Aceasta înseamnă că puteți face mai multe infecții decât în mod obișnuit. Acestea includ infecții la nivelul creierului, pielii, gurii, stomacului și intestinelor, plămânilor și sistemului urinar.

Cancer limfatic și al pielii

Așa cum se poate întâmpla la pacienții care iau acest tip de medicamente (imunosupresoare), un foarte mic număr de pacienți care iau Myclausen au făcut cancer limfatic și al pielii.

Reacții generale nedorite

Puteți prezenta reacții adverse generale care vă afectează corpul ca întreg. Acestea includ reacții alergice grave (cum sunt anafilaxie, angioedem), febră, vă simțiți foarte obosit, tulburări ale somnului, dureri (cum sunt dureri la nivelul stomacului, pieptului, articulațiilor sau mușchilor), durere de cap, simptome ale gripei și umflături.

Alte reacții generale nedorite pot să includă:

Probleme ale pielii, cum sunt:

- acnee, herpes, zona zoster, îngroșare a pielii, cădere a părului, erupție trecătoare pe piele, senzație de mâncărime.

Probleme ale aparatului urinar, cum sunt:

- prezența sângelui în urină.

Probleme ale sistemului digestiv și la nivelul gurii, cum sunt:

- umflare a gingiilor și ulcere la nivelul gurii
- inflamație a pancreasului, colonului sau stomacului
- tulburări gastro-intestinale, inclusiv sângerare
- tulburări ale ficatului
- diaree, constipație, senzație de rău (greață), indigestie, pierdere a poftei de mâncare, balonare.

Probleme ale sistemului nervos, cum sunt:

- stare de amețală, somnolență sau amorțeală
- tremurături, spasme musculare, convulsii
- stare de agitație sau depresie, modificări ale dispoziției sau ale gândirii.

Probleme ale inimii și ale vaselor de sânge, cum sunt:

- modificări ale tensiunii arteriale, ritm rapid a inimii, lărgire a vaselor de sânge.

Probleme ale plămânilor, cum sunt:

- pneumonie, bronșită
- scurtare a respirației, tuse, care pot fi determinate de bronșiectazie (o afecțiune în care căile respiratorii ale plămânului sunt anormal de dilatate) sau de fibroza pulmonară (cicatrizarea plămânului). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dezvoltați tuse persistentă sau aveți senzația de lipsă de aer
- lichid în plămâni sau în interiorul pieptului
- afecțiuni ale sinusurilor.

Alte probleme, cum ar fi:

- pierdere în greutate, gută, glicemie crescută, sângerare, vânătăi.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Myclausen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Myclausen

Substanța activă este micofenolatul de mofetil. Fiecare capsulă conține micofenolat de mofetil 250 mg.

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei:

Amidon pregelatinizat (de porumb), croscarmeloză sodică, povidonă (K-30), stearat de magneziu

Învelișul exterior al capsulei:

Gelatină, dioxid de titan (E 171)

Cum arată Myclausen și conținutul ambalajului

Capsule alungite de culoare albă.

Myclausen 250 mg capsule este disponibil în blistere din PVC/Aluminiu conținând 10 capsule. Fiecare cutie conține 100 sau 300 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

Fabricantul

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru micofenolat de mofetil, acid micofenolic, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatură privind excreția acidului micofenolic în laptele uman, PRAC consideră că, excreția acidului micofenolic în laptele uman este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că, informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin micofenolat de mofetil, acid micofenolic trebuie modificate în consecință.

Având în vedere recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC și motive pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru micofenolat de mofetil, acid micofenolic, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin micofenolat de mofetil, acid micofenolic este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.