

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Myclausen 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele okrúhle filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Myclausen je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

Dávkovanie

Použitie po transplantácii obličiek

Dospelí

Liečba sa má podať v priebehu 72 hodín po transplantácii. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

Pediatrická populácia vo vek od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetil-mykofenolátu je 600 mg/m² podávaná perorálne dvakrát denne (do maximálnej dávky 2 g denne). Tablety sa majú predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je väčší ako 1,5 m² v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce účinky častejšie (pozri časť 4.8). Môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky. Tieto nie sú dostatočné na odporúčanie dávkovania, a preto použitie v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Použitie po transplantácii srdca

Dospelí

Liečba sa má začať podávať v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii srdca.

Použitie po transplantácii pečene

Dospelí

Intravenózne (i.v.) mykofenolátmofetil sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie lieku Myclausen sa začína hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované.

Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii pečene.

Osobitné populácie

Starší

Odporúčané dávkovanie 1 g dvakrát denne pacientom po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u starších pacientov po transplantácii srdca alebo pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene s ťažkou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku. O pacientoch po transplantácii srdca so závažnou chronickou poruchou parenchýmu pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Terapia počas rejekčných stavov

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového transplantátu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania lieku Myclausen. Nie je dôvod na úpravu dávkovania lieku Myclausen po rejekcii srdcového transplantátu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeneového transplantátu.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejekcie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov sa Myclausen tablety nesmú drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Myclausen sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok

uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na Myclausen (pozri časť 4.8).

- Myclausen nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba Myclausenom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- Myclausen sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- Myclausen sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej liek Myclausen existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko súvisí skôr s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku. Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečnými lúčmi a UV žiarením a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane lieku Myclausen majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a prozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polymavírusmi (BK vírus spojený s nefropatiou, JC vírus spojený s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou PML). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo renálnou funkciou alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

U pacientov, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mykofenolátmofetilu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mykofenolátmofetilom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mykofenolátmofetilu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiectázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení liekom Myclausen musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným liekom Myclausen, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených liekom Myclausen sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu liekom Myclausen.

U pacientov, ktorí boli liečení mykofenolátmofetilom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus čistej aplázie červených krviniek spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. Čistú apláziu červených krviniek je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania lieku Myclausen. Na minimalizáciu rizika rejeckie štepu (pozri časť 4.8) sa zmeny v liečbe liekom Myclausen majú uskutočniť len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci liek Myclausen majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaných modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie liekom Myclausen môžu byť vakcinácie menej účinné a podávaniu živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia proti chrípke je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie mykofenolát mofetilu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať liek Myclausen pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

Mykofenolát mofetil je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z toho dôvodu sa teoreticky nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT), ako napríklad, s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká), sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť Myclausenu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejeckie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

Liek Myclausen sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

Pomer riziko/úžitok mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane invazívnej formy cytomegalovírusovej

infekcie), možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 - 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 - 27 %). Myclausen je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby Myclausenom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické dôkazy preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlod gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby Myclausenom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom, mužom.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Acyklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s acyklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acykloviru v porovnaní s podávaním samotného acykloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acykloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje v prípade mofetilmykofenolátu a acykloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacykloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní mykofenolátmofetilu a antacid, ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI-vrátane lansoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny MPA. Porovnaním podielu rejekcií transplantátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených mykofenolátmofetilom a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú

extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol mykofenolátmofetilu podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania mykofenolátmofetilu s PPI.

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť Myclausenu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mofetilmykofenolátu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti lieku Myclausen.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených mykofenolát mofetilom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky mykofenolát mofetilu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní Myclausenu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štetu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa mofetilmykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetilmykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s Myclausenom sa preto odporúča opatrnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a mykofenolát mofetilu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný

proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mykofenolát mofetilom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovír

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mykofenolát mofetilu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetitujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky lieku Myclausen nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne liek Myclausen a ganciklovír alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovír, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovír a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálna antikoncepcia

Súbežné podávanie mykofenolát mofetilu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie mykofenolát mofetilu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA (AUC_{0-12h}) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky lieku Myclausen, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamer

Pozorovalo sa zníženie C_{max} MPA o 30 % a AUC_{0-12h} o 25 %, bez klinických následkov (t.j. rejeckie štepu) keď sa mykofenolát mofetil súbežne podával so sevelamerom. Myclausen sa však odporúča podávať aspoň hodinu pred užitím sevelameru alebo tri hodiny po užití, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelameru nie sú žiadne údaje o mykofenolát mofetile s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala mykofenolát mofetilom a takrolimusom, AUC a C_{max} MPA, aktívneho metabolitu mykofenolát mofetilu, neboli signifikantne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Došlo však k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní mykofenolát mofetilu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Ale u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním mykofenolát mofetilu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z toho dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby Myclausenom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súbežne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

Myclausen je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve (pozri časť 4.3).

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby Myclausenom sa musia u pacientok vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať dva testy s odstupom 8 - 10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test o 8 - 10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 – 49 % ehotných pacientok po expozícii mofetilmykofenolátu, v porovnaní s 12 – 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23-27 % živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh boli pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií, u detí tehotných pacientok, ktoré užívali Myclausen počas gravidity v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie.

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), atrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rásžtep pery, rásžtep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktília, syndaktília);
- Tracheoezofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je liek Myclausen kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

Fertilita

Mofetil-mykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2- až 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a 1,3- až 2-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samičiek potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobovali vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mofetilmykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mofetilmykofenolát môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním mofetilmykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je mofetilmykofenolát indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých nežiaducich reakcií, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vasodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiectáza	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Erukcia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA)	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Trieda orgánových systémov			
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Anafylaktické reakcie	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltáčka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematuria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej mykofenolátmofetil sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1 - ročnými údajmi. Pacienti s pečevým transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, ale menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportunnými patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných

klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportunnými infekciami u pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mofetilmykofenolátom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne. U pacientov liečených mofetilmykofenolátom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených mofetilmykofenolátom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú mofetilmykofenolát.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pívotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s mofetilmykofenolátom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených mofetilmykofenolátu v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie, pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených mykofenolátmofetilom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pulmonálnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorí užívali mykofenolát mofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pívotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetilmykofenolátom

a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m² dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g mofetilmykofenolátu dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie lieku Myclausen alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky signifikantné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znížením enterohepatickej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinným, selektívnym, nekompetitívnym a reverzibilným inhibítorom IMPDH, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy.

Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie

lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4⁺ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita mykofenolátmofetilu koreluje s koncentráciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejekcie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemal žiadny vplyv na stupeň absorpcie (MPA AUC) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g BID. Hodnota C_{max} MPA sa však v prítomnosti potravy znížila o 40 %. Po perorálnom podaní mofetilmykofenolátu nie sú plazmatické hladiny systémovo merateľné.

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 – 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.

Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a C_{max} približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľný (neviazaný) MPA prostredníctvom enterohepatálneho obehu. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mofetilmykofenolátu je zachytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA a MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (< 100 µg/ml) sú však hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG.

Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov.

Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácii albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia, keď je mofetilmykofenolátu súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako hodnoty normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejším stupňom poruchy funkcie obličiek. Na druhej strane bola priemerná hodnota AUC MPAG po jednorazovom podaní lieku jedincom s ťažkou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernym stupňom poruchy funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie pečene.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC MPA_{0-12 hod.} porovnateľná s hodnotou pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC MPAG_{0-12 hod.} bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky lieku Myclausen nie je nevyhnutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, však môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická polupácia

Farmakokinetické parametre boli hodnotené u 49 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku 2 až 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetilmykofenolát v dávke 600 mg/m² dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty MPA AUC podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mykofenolát mofetil v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom období po transplantácii. Hodnoty MPA AUC v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom postrtransplantačnom období.

Starší

Farmakokinetika mykofenolátmofetilu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdiá súčasného podávania mykofenolátmofetilu (1 g dvakrát denne) a kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg), vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mykofenolátmofetilu na zabránenie ovulácie perorálnou antikoncepciou. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné podávanie mofetilmykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2 – 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň a k 1,3 – 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C_{max}) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene myši) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitívnych bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli v prípade potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek, ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi potkanov, myši, psov a opíc v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. V prípade psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. V prípade opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mofetilmykofenolátu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Povidón (K-30)

Sodná soľ kroskarmelózy

Magnéziumstearát

Obal tablety

Polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3000

Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-hliníkové blistre obsahujúce 10 filmom obalených tabliet.

Každé balenie obsahuje 100 alebo 150 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mykofenolátmofetilu na potkany a zajace, sa filmom obalené tablety Myclausenu 500 mg nesmú lámať ani drviť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Nemecko

Tel: 0049 (0)30 744 60 12

Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/647/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. október 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. máj 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Myclausen 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly

Podlhovasté biele kapsuly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Myclausen je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu u pacientov po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácie orgánov.

Dávkovanie

Použitie po transplantácii obličiek

Dospelí

Liečba sa má podať v priebehu 72 hodín po transplantácii. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

Pediatrická populácia vo vek od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetil-mykofenolátu je 600 mg/m² podávaná perorálne dvakrát denne (do maximálnej dávky 2 g denne). Kapsuly sa majú predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je minimálne 1,25 m². Pacientom s povrchom tela od 1,25 do 1,5 m² sa môžu predpísať kapsuly mofetil-mykofenolátu v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s povrchom tela väčším ako 1,5 m², môžu byť kapsuly mofetil-mykofenolátu predpisované v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce účinky častejšie (pozri časť 4.8), môže byť potrebné prechodné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky. Tieto nie sú dostatočné na odporúčanie dávkovania, a preto použitie v tejto vekovej skupine sa neodporúča.

Použitie po transplantácii srdca

Dospelí

Liečba sa má začať podávať v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčané dávkovanie u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii srdca.

Použitie po transplantácii pečene

Dospelí

Intravenóznym (i.v.) mykofenolátmofetil sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie lieku Myclausen sa začína hneď potom, ako to môže byť pacientom tolerované.

Odporúčané perorálne dávkovanie u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g dvakrát denne (3 g denná dávka).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku u detí po transplantácii pečene.

Osobitné populácie

Starší

Odporúčané dávkovanie 1 g dvakrát denne pacientom po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u starších pacientov po transplantácii srdca alebo pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) sa má vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti majú byť taktiež starostlivo sledovaní. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku (pozri časť 5.2). O pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene s ťažkou chronickou poruchou funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje.

Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania lieku. O pacientoch po transplantácii srdca so závažnou chronickou poruchou parenchýmu pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Terapia počas rejekčných stavov

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového transplantátu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si úpravu dávkovania alebo prerušenie podávania lieku Myclausen. Nie je dôvod na úpravu dávkovania lieku Myclausen po rejekcii srdcového transplantátu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov po rejekcii pečeneového transplantátu.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejekcie transplantátu u pediatrických pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mofetilmykofenolátu u potkanov a zajacov sa kapsuly nesmú otvárať alebo drviť, aby sa tým zabránilo vdýchnutiu alebo priamemu kontaktu prášku obsiahnutého v kapsulách s kožou alebo sliznicami. V prípade takého kontaktu, postihnuté miesto

dôkladne umyte mydlom a vodou; ak sa liek dostane do očí, je potrebné si ich vypláchnuť pod tečúcou vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Myclausen sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na Myclausen (pozri časť 4.8).
- Myclausen nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba Myclausenom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- Myclausen sa nesmie používať v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- Myclausen sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Novotvary

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej liek Myclausen existuje zvýšené riziko vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že uvedené riziko súvisí skôr s intenzitou a dĺžkou imunosupresie ako s použitím niektorého osobitného lieku. Na minimalizáciu rizika karcinómu kože sa vo všeobecnosti odporúča používať ochranné oblečenie na obmedzenie expozície slnečnými lúčmi a UV žiarením a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane lieku Myclausen majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, hubových, vírusových a prozoálnych), fatálnych infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie, ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polymavírusmi (BK vírus spojený s nefropatiou, JC vírus spojený s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou PML). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k vážnym alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo renálnou funkciou alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

U pacientov, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mykofenolátmofetilu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mykofenolátmofetilom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mykofenolátmofetilu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko

bronchiektázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom MPA na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

Krv a imunitný systém

Pacienti liečení liekom Myclausen musia byť sledovaní z hľadiska možného vzniku neutropénie. Vznik neutropénie môže mať súvislosť so samotným liekom Myclausen, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených liekom Myclausen sa musí vyšetrovať úplný krvný obraz týždenne počas prvého mesiaca, dvakrát mesačne počas druhého a tretieho mesiaca liečby a potom v mesačných intervaloch počas prvého roka liečby. Ak sa vyvinie neutropénia (absolútny počet neutrofilov $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu liekom Myclausen.

U pacientov, ktorí boli liečení mykofenolátmofetilom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus čistej aplázie červených krviniek spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. Čistú apláziu červených krviniek je možné odstrániť znížením dávkovania alebo prerušením užívania lieku Myclausen. Na minimalizáciu rizika rejeckie štetu (pozri časť 4.8) sa zmeny v liečbe liekom Myclausen majú uskutočniť len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci liek Myclausen majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaných modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas terapie liekom Myclausen môžu byť vakcinácie menej účinné a podávaniu živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia proti chrípke je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre chrípkovú vakcináciu.

Gastrointestinálny trakt

Podávanie mykofenolát mofetilu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov na gastrointestinálny trakt vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať liek Myclausen pacientom s aktívnymi závažnými ochoreniami gastrointestinálneho traktu.

Mykofenolát mofetil je inhibítorom IMPDH (inozín monofosfát dehydrogenázy). Z toho dôvodu sa teoreticky nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl-transferázy (HGPRT), ako napríklad, s Lesch-Nyhanovým a Kelley-Seegmillerovým syndrómom.

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v expozícii MPA. Liečivá, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká), sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť Myclausenu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejeckie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

Liek Myclausen sa neodporúča podávať súčasne s azatioprínom, pretože uvedená kombinácia nebola preskúmaná.

Pomer riziko/úžitok mykofenolátmofetilu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri taktiež časť 4.5).

Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane invazívnej formy cytomegalovírusovej infekcie), možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii MMF počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 - 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 - 27 %). Myclausen je preto kontraindikovaný v tehotenstve, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby Myclausenom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie tehotenstva). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické dôkazy preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mofetilmykofenolát užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlod gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby Myclausenom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom, mužom.

Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Acyklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s acyklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acykloviru v porovnaní s podávaním samotného acykloviru. Zmeny farmakokinetiky MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (MPAG zvýšené o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, rovnako ako koncentrácie acykloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje v prípade mofetilmykofenolátu a acykloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacykloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže

dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch liečiv.

Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní mykofenolátmofetilu a antacid, ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI- vrátane lansoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny MPA. Porovnaním podielu rejekcií transplantaátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených mykofenolátmofetilu a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol mykofenolátmofetilu podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania mykofenolátmofetilu s PPI.

Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)
Lieky interferujúce s enterohepatálnou recirkuláciou sa musia podávať opatrne, nakoľko môžu znižovať účinnosť Myclausenu.

Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mykofenolátmofetilu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti lieku Myclausen.

Cyklosporín A

Mofetilmykofenolát nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA). Naopak, ak sa súbežná liečba CsA ukončí, má sa očakávať zvýšenie AUC MPA približne o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených mykofenolát mofetilom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky mykofenolát mofetilu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce β -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórchinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Informácie o nasledujúcich antibiotikách sú dostupné:

Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní Myclausenu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štetu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa mofetilmykofenolát podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mofetilmykofenolátu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (napríklad isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s Myclausenom sa preto odporúča opatrnosť.

Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozorovalo zvýšenie expozície ($AUC_{0-\infty}$) MPA o 35 %.

Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a mykofenolát mofetilu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity izoformy 1A9 uridíndifosfát glukuronyltransferázy (UGT1A9). Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mykofenolát mofetilom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

Ganciklovir

Z výsledkov štúdie založenej na jednodávkovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a i.v. podávaného ganciklovíru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mykofenolát mofetilu (pozri časť 4.2) a ganciklovíru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liekov (ktoré kompetitujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a ganciklovíru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky lieku Myclausen nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne liek Myclausen a ganciklovir alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, má byť dodržané odporúčané dávkovanie pre ganciklovir a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

Perorálna antikoncepcia

Súbežné podávanie mykofenolát mofetilu neovplyvnilo farmakodynamiku a farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 5.2).

Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívajú tiež cyklosporín, viedlo súbežné podávanie mykofenolát mofetilu a rifampicínu k zníženiu expozície MPA ($AUC_{0-12\text{ h}}$) z 18 % na 70 %. Z tohto dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky lieku Myclausen, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

Sevelamer

Pozorovalo sa zníženie $C_{\max}$ MPA o 30 % a $AUC_{0-12\text{ h}}$ o 25 %, bez klinických následkov (t.j. rejekcie štepu), keď sa Myclausen súbežne podával so sevelamerom. Myclausen sa však odporúča podávať aspoň hodinu pred užitím sevelameru alebo tri hodiny po užití, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelameru nie sú žiadne údaje o mykofenolát mofetile s viazačmi fosfátov.

Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba začala mykofenolát mofetilom a takrolimusom, AUC a $C_{\max}$ MPA, aktívneho metabolitu mykofenolát mofetilu, neboli významne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Došlo však k zvýšeniu AUC takrolimusu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní mykofenolát mofetilu (1,5 g BID) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Ale u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimusu nemení podávaním mykofenolát mofetilu (pozri tiež časť 4.4).

Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Možné interakcie

Spoločné podanie probenecidu a mofetilmykofenolátu opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu

plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Z toho dôvodu môžu iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou súťažiť s MPAG, čím môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných renálnou tubulárnou sekréciou.

4.6 Gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Počas užívania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby Myclausenom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súbežne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Gravidita

Myclausen je kontraindikovaný v priebehu gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo náhodnému užívaniu v tehotenstve.

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby Myclausenom sa musia u pacientok vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8 - 10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať dva testy s odstupom 8 - 10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test o 8 - 10 dní neskôr. Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky sa majú poučiť o tom, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 – 49 % tehotných pacientok po expozícii mofetilmykofenolátu, v porovnaní s 12 – 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23-27% živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

Po uvedení na trh boli pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií u detí tehotných pacientok, ktoré užívali Myclausen počas gravidity v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vnútorné ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rásžtep pery, rásžtep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktília, syndaktília);
- Tracheoezofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;
- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je liek Myclausen kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

Muži

Dostupné obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mofetilmykofenolátu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mofetilmykofenolátom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

Fertilita

Mofetil-mykofenolát podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na plodnosť samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2- až 3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a 1,3- až 2-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. V štúdiách zameraných na ovplyvnenie plodnosti a rozmnožovania u samičiek potkanov, perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobovali vznik malformácií (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) u prvej generácie potomstva bez prítomnosti toxicity u matky. Systémová expozícia pri tejto dávke bola približne 0,5-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobkom klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiaden vplyv na plodnosť alebo parametre rozmnožovania u matiek alebo u nasledujúcej generácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mofetilmykofenolát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mofetilmykofenolát môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s podávaním

mofetilmykofenolátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka (až do 52,6 %), leukopénia (až do 45,8 %), bakteriálne infekcie (až do 39,9 %) a vracanie (až do 39,1 %). Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov, po ktorých je mofetilmykofenolát indikovaný, boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých nežiaducich reakcií, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Infekcie a nákazy			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lymfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopénia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
Psychické poruchy			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Krče	Časté	Časté	Časté
Dyzgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy ciev			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vasodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Bronchiektáza	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

Nežiaduca reakcia (MedDRA)	Pacienti po transplantácii obličky	Pacienti po transplantácii pečene	Pacienti po transplantácii srdca
Trieda orgánových systémov			
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Anafylaktické reakcie	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltáčka	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematuria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevoľnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahrňajúcej mykofenolátmofetil sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1 - ročnými údajmi. Pacienti s pečeňovým transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, ale menej ako 3 roky.

Infekcie

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportúnnymi patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportúnnymi infekciami u pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami vrátane mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mofetilmykofenolátom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne. U pacientov liečených mofetilmykofenolátom sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených mofetilmykofenolátom sa objavili izolované prípady abnormálnej morfológie neutrofilov vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologickom vyšetrení môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov akými sú pacienti, ktorí dostávajú mofetilmykofenolát.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mofetilmykofenolátom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s mofetilmykofenolátom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

Stavy v gravidite, v šiestonedelí a v perinatálnom období

U pacientok vystavených pôsobeniu mofetilmykofenolátu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

Vrodené poruchy

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených mofetilmykofenolátu v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie, pozri časť 4.6.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U pacientov liečených mykofenolátomofetilom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pulmonálnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiectázií.

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorí užívali mykofenolát mofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, bola hlásená hypogamaglobulinémia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m² dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g mofetilmykofenolátu dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

Starší

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní mofetilmykofenolátom sa získali z klinických štúdií a počas postmarketingových skúseností. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mofetilmykofenolátom môže eventuálne viesť k nadmernému potlačeniu imunitného systému a k zvýšeniu vnímavosti pacienta voči infekčným ochoreniam a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie lieku Myclausen alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nie je predpoklad, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvo MPA alebo MPAG. Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znižovaním enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

Mechanizmus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoetylester MPA. MPA je selektívnym, nekompetitívnym

a reverzibilným inhibítorom IMPDH, ktorý inhibuje *de novo* syntézu guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA. Vzhľadom na to, že proliferácia T- a B-lymfocytov významne závisí od *de novo* syntézy purínov, zatiaľ čo iné bunkové typy môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné bunkové typy. Navyše k jeho inhibícii IMPDH a výslednému nedostatku lymfocytov, MPA ovplyvňuje aj kontrolné uzly („checkpointy“) bunkového cyklu, ktoré sú zodpovedné za metabolické programovanie lymfocytov. Preukázalo sa, za použitia ľudských CD4⁺ T-lymfocytov, že MPA spôsobuje posun transkripčných aktivít v lymfocytoch v smere od proliferatívneho stavu ku katabolickým procesom významným pre metabolizmus a prežívanie, čo vedie k anergickému stavu T-lymfocytov, v dôsledku ktorého tieto bunky nie sú schopné reagovať na svoj špecifický antigén.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa mofetilmykofenolát rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita mykofenolátmofetilu koreluje s koncentráciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejekcie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemal žiadny vplyv na stupeň absorpcie (MPA AUC) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g BID. Hodnota $C_{\max}$ MPA sa však v prítomnosti potravy znížila o 40 %. Po perorálnom podaní mofetilmykofenolátu nie sú plazmatické hladiny systémovo merateľné.

Distribúcia

V dôsledku enterohepatálnej recirkulácie sa približne 6 – 12 hodín po podaní lieku pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatickej koncentrácie MPA. Pri podaní lieku spoločne s cholestyramínom (4 g TID) dochádza približne ku 40 % zníženiu AUC MPA, čo poukazuje na významný stupeň enterohepatálnej recirkulácie lieku.

Pri klinicky významných koncentráciách je väzba MPA na plazmatický albumín 97 %.

V bezprostrednom posttransplantačnom období (< 40 dní od transplantácie) sú priemerné hodnoty AUC MPA približne o 30 % nižšie a $C_{\max}$ približne o 40 % nižšie u pacientov po transplantácii obličiek, srdca a pečene v porovnaní s neskorým posttransplantačným obdobím (3 – 6 mesiacov od transplantácie).

Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálneho obehu. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

Eliminácia

Do moču sa vylučuje zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky). Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mykofenolátmofetilu je zachytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť (približne 87 %) podanej dávky sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

Pri bežných klinických koncentráciách MPA a MPAG nie sú eliminované hemodialýzou. Pri vysokých koncentráciách MPAG v plazme (< 100 µg/ml) sú však hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG.

Sekvestranty žľových kyselín, napr. cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

Enterohepatálna recirkulácia interferuje s presným stanovením parametrov eliminácie MPA, je možné uviesť iba zdanlivé hodnoty. U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s autoimunitným ochorením sa v uvedenom poradí pozorovali približné hodnoty klírensu 10,6 l/h a 8,27 l/h a hodnota polčasu 17 h. U pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu, boli priemerné hodnoty klírensu vyššie (rozmedzie 11,9 - 34,9 l/h) a priemerné hodnoty polčasu kratšie (5 - 11 h), s malým rozdielom medzi pacientmi po transplantácii obličiek, pečene alebo srdca. U jednotlivých pacientov sa tieto parametre eliminácie líšia v závislosti od typu súbežnej liečby inými imunosupresívami, času po transplantácii, plazmatickej koncentrácii albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia, keď je mofetilmykofenolátu súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časť 4.5), a prečo má plazmatická koncentrácia tendenciu v priebehu času narastať v porovnaní s hodnotami pozorovanými bezprostredne po transplantácii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovým podaním lieku (6 jedincov/skupina) boli priemerné hodnoty plazmatickej AUC MPA pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m²) o 28 – 75 % vyššie ako hodnoty normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejším stupňom poruchy funkcie obličiek. Na druhej strane bola priemerná hodnota AUC MPAG po jednorazovom podaní lieku jedincom s ťažkou poruchou funkcie obličiek 3 – 6 x vyššia ako u jedincov s miernym stupňom poruchy funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Štúdie s opakovaným podávaním mofetilmykofenolátu sa nevykonali u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie pečene.

Oneskorené obnovenie funkcie renálneho štetu

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota AUC MPA_{0-12 hod.} porovnateľná s hodnotou pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC MPAG_{0-12 hod.} bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie štetu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Úprava dávky lieku Myclausen nie je nevyhnutná.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo iba minimálne ovplyvnenie glukuronizačných procesov MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, však môže preukázať iný vplyv.

Pediatrická polupácia

Farmakokinetické parametre boli hodnotené u 49 pediatrických pacientov po transplantácii obličiek (vo veku 2 až 18 rokov), ktorým bol perorálne podávaný mofetilmykofenolát v dávke 600 mg/m² dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty MPA AUC podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mykofenolát mofetil v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom období po transplantácii. Hodnoty MPA AUC v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

Starší pacienti

Farmakokinetika mofetilmykofenolátu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.

Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva

Štúdia súčasného podávania mykofenolátmofetilu (1 g dvakrát denne) a kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) alebo gestodén (0,05 až 0,10 mg), vykonaná u 18 žien (ktoré nepodstúpili transplantáciu a neužívali iné imunosupresíva) počas 3 po sebe nasledujúcich menštruačných cyklov, neukázala žiadny klinicky relevantný vplyv mykofenolátmofetilu na zabránenie ovulácie perorálnou antikoncepciou. Sérové hladiny LH, FSH a progesterónu neboli signifikantne ovplyvnené. Súbežné podávanie mofetilmykofenolátu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív v klinicky významnej miere (pozri tiež časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V experimentálnych modeloch mofetilmykofenolát nevykazoval karcinogénne účinky. Podanie najvyššej dávky lieku zvieratám v rámci štúdií karcinogenity viedlo približne k 2 – 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo $C_{\max}$) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň a k 1,3 – 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo $C_{\max}$) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene myši) ukázali, že mofetilmykofenolát môže spôsobovať chromozómové aberácie. Tieto účinky môžu byť spojené s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. s inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitivných bunkách. Ostatné *in vitro* testy na zisťovanie génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

V štúdiách na potkanoch a králikoch zameraných na teratogénnosť lieku boli opísané prípady resorpcie a malformácií plodu, ktoré sa vyskytli v prípade potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, agnácie a hydrocefalu) a králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane anomálií kardiovaskulárneho systému a obličiek, ako je ektópia srdca, ektópia obličiek, diafragmatická a umbilikálna hernia), pričom u matky sa nezistili žiadne známky toxicity. Systémová expozícia pri tejto dávke je približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanom klinickom dávkovaní 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi potkanov, myši, psov a opíc v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanom dávkovaní 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. V prípade psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčenej dávke. V prípade opíc boli tiež po podaní najvyšších dávok (systémová expozícia rovnaká alebo vyššia ako klinická expozícia) pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu a obličiek prejavujúce sa dehydratáciou. Zdá sa, že neklinický profil toxicity mykofenolátmofetilu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

predželatinovaný kukuričný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K-30)
stearan horečnatý

Obal kapsuly

Želatína
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote nižšej ako 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-hliníkové blistre obsahujúce 10 tvrdých kapsúl.

Každé balenie obsahuje 100 alebo 300 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. .

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/647/003-004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. október 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. máj 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)

Neaplikovateľné.

- Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí mať národnou autoritou odsúhlasený obsah a formát edukačného programu a následný dotazník o tehotenstve, vrátane prostriedkov komunikácie, spôsobu distribúcie a akékoľvek iné aspekty programu. Cieľom edukačného programu je zabezpečiť, aby si zdravotnícki pracovníci aj pacienti boli vedomí teratogenity a mutagenity, potreby vyšetrenia gravidity pred začiatkom liečby Myclausenom, požiadaviek na používanie antikoncepcie pre pacientov aj pacientky a poučiť ich o tom, čo robiť v prípade gravidity v priebehu liečby Myclausenom.

MAH musí zabezpečiť, že v každom členskom štáte, kde je Myclausen dostupný na trhu, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých je predpoklad predpisania, vydania a používania lieku, obdržia nasledovný edukačný balík :

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta

Edukačný materiál pre zdravotníckeho pracovníka má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre pacienta

- Príručku pre pacienta

Edukačné materiály majú byť implementované do 4 mesiacov od ukončenia tejto procedúry a majú obsahovať nasledovné kľúčové zložky:

Majú sa vydať samostatné príručky pre zdravotníckych pracovníkov a pre pacientov. Text pre pacientov má byť adekvátne rozdelený na text pre mužov a pre ženy. Príručky majú zahŕňať nasledovné časti:

- Úvodná časť každej príručky bude čitateľa informovať, že účelom príručky je informovať o nutnosti zabrániť expozícii plodu a minimalizovanie rizika vrodených malformácií a potratu, ktoré sú spojené s mofetilmykofenolátom. Vysvetlí tiež, že napriek tomu, že táto príručka je veľmi dôležitá, neposkytuje úplné informácie o mofetilmykofenoláte, a že SPC (zdravotnícki pracovníci) a informácia pre pacienta (pacienti), ktoré sú dodávané súčasne s liekom, musia byť tiež starostlivo prečítané.
- Základné informácie o teratogenite a mutagenite mofetilmykofenolátu u ľudí. Táto časť poskytne dôležité základné informácie týkajúce sa teratogenity a mutagenity mofetilmykofenolátu. Poskytne detaily o povahe a rozsahu rizika, v súlade s informáciami uvedenými v SPC. Informácie poskytnuté v tejto časti umožnia správne porozumenie rizika a vysvetlia nutnosť opatrení na zabránenie otehotneniu. Príručka tiež uvedie, že pacienti nesmú poskytnúť liek žiadnej inej osobe.
- Poradenstvo pre pacientov: Táto časť zdôrazní dôležitosť dôkladného, informatívneho a neustáleho dialógu medzi pacientom a zdravotníckym pracovníkom v oblasti rizika gravidity spojeného s mofetilmykofenolátom a náležitej stratégie na minimalizáciu rizika, vrátane alternatívneho výberu liečby, ak to bude vhodné. Potreba plánovania tehotenstva bude zdôraznená.
- Nevyhnutnosť zabrániť expozícii plodu: Požiadavky na antikoncepciu u pacientov vo fertilnom veku pred liečbou, počas a po liečbe mofetilmykofenolátom. Požiadavky na antikoncepciu u sexuálne aktívnych pacientov -mužov (vrátane pacientov po vazektómii) a pacientok v reprodukčnom veku budú vysvetlené. Zreteľne sa uvedie nutnosť antikoncepcie pred liečbou, počas a po liečbe mofetilmykofenolátom, vrátane detailov trvania obdobia po ukončení liečby, počas ktorého bude nutné antikoncepciu používať.

Okrem toho má text, ktorý sa vzťahuje na ženy, vysvetliť požiadavky na vyšetrenie tehotenstva pred a počas liečby mofetilmykofenolátom; vrátane odporúčania na dve vyšetrenia gravidity s negatívnym výsledkom pred začatím liečby a dôležitosť správneho naplánovania týchto vyšetrení. Rovnako bude vysvetlená potreba následného vyšetrenia gravidity počas liečby.

- Odporúčanie, že pacienti nesmú darovať krv v priebehu liečby a po dobu najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom. Navyše, muži nesmú darovať spermie v priebehu liečby alebo 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom.
- Odporúčanie na opatrenie v prípade otehotnenia alebo podozrenia na otehotnenie v priebehu liečby mofetilmykofenolátom alebo krátko po jej ukončení. Pacienti budú informovaní o tom, že nesmú ukončiť liečbu mofetilmykofenolátom, ale budú musieť okamžite kontaktovať lekára. Vysvetlí sa, že na základe zhodnotenia individuálneho pomeru prínosu a rizika, na základe rozhovoru ošetrojúceho lekára a pacienta, bude posúdený a riešený každý individuálny prípad.

Okrem toho bude národnou autoritou odsúhlasený text tehotenského dotazníka, vrátane uvedenia detailov expozície počas tehotenstva, s uvedením dátumu a dávky, trvania liečby pred a počas tehotenstva; súbežne užívané lieky; známe teratogénne riziko a úplné detaily vrodených malformácií. Tento dotazník bude implementovaný do 4 mesiacov od ukončenia tejto procedúry.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Myclausen 500 mg filmom obalené tablety
mykofenolátmofetil

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mykofenolátmofetilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

50 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zaobchádzajte opatrne s Myclausen filmom obalenými tabletami..
Tablety nelámate ani nedrvte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/647/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Myclausen 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Myclausen 500 mg filmom obalené tablety
mykofenolátmofetil

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mg mykofenolátmofetilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

150 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Zaobchádzajte opatrne s Myclausen filmom obalenými tabletami..
Tablety nelámate ani nedrvte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými

požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/647/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Myclausen 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

Myclausen 500 mg filmom obalené tablety
mykofenolátmofetil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Myclausen 250 mg tvrdé kapsuly
mykofenolátmofetil

2. LIEČIVO

Každá kapsula obsahuje 250 mg mykofenolátmofetilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 tvrdých kapsúl
300 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Myclausen kapsuly si vyžadujú opatrné zaobchádzanie.
Kapsuly neotvárajte ani nedrvtte, nevdychujte prášok vo vnútry kapsúl a vystríhajte sa jeho kontaktu s vašou kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote nižšej ako 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Myclausen 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]
SN: {číslo} [sériové číslo]
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

Myclausen 250 mg tvrdé kapsuly
mykofenolátmofetil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Passauer Pharma GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Myclausen 500 mg, filmom obalené tablety (mofetilmykofenolát)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Myclausen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Myclausen
3. Ako užívať liek Myclausen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Myclausen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Myclausen a na čo sa používa

Myclausen obsahuje mofetilmykofenolát.

- patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

Myclausen sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom.

- obličky, srdca alebo pečene.

Myclausen sa má užívať spolu s inými liekmi:

- cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Myclausen

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riaďte sa pokynmi.

Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie, skôr ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

Neužívajte liek Myclausen

- ak ste alergický na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojčíte.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred užitím Myclausenu sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu Myclausenom, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotniete, keď vy alebo váš partner užívate Myclausen.
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby Myclausenom sa ihneď poraďte so svojím lekárom.

Vplyv slnečného žiarenia

Myclausen znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože na základe obmedzených údajov o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Iné lieky a Myclausen

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. Je to preto, že Myclausen môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Myclausenu.

Pred začatím liečby Myclausenom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- azatioprin alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém (podávané po transplantácii)
- cholestyramín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- rifampicín (antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC))
- antacidá alebo inhibitory protónovej pumpy (používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku)
- viazače fosfátov (používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa im vstrebávajú do krvi).
- antibiotiká (používané na liečbu bakteriálnych infekcií)
- isavukonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- telmisartan (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).

Vakcíny

Ak počas užívania Myclausenu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojím lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby Myclausenom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby Myclausenom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie.

Myclausen a jedlo a nápoje

Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na vašu liečbu Myclausenom.

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú Myclausen

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby Myclausenom
- počas celej vašej liečby Myclausenom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania Myclausenu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. **Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrat' antikoncepčnú tabletu.**

Nemôžete otehotnieť, ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agenéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich Myclausen

Dostupné dôkazy nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania Myclausenu.

Ak plánujete mať dieťa, porozprávajte sa so svojim lekárom o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotenstva a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v užívaní Myclausenu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23-27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne mu vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte Myclausen. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Myclausen má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak pociťujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a nevedzte vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

Myclausen obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Myclausen

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku treba užívať

Množstvo, ktoré máte užívať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 4 tablety (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 2 tablety ráno a potom 2 tablety večer.

Deti (od 2 do 18 rokov)

- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná dávka je 600 mg/m² dvakrát denne.

Transplantácia srdca

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 5 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 3 tablety ráno a potom 3 tablety večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Myclausenu u detí po transplantácii srdca.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka Myclausenu na vnútorné užitie vám bude podaná najmenej 4 dni po transplantácii a keď budete schopný prehltnúť lieky.
- Denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 3 tablety ráno a potom 3 tablety večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Myclausenu u detí po transplantácii pečene.

Ako užívať liek Myclausen

- Tablety prehltnite celé, zapite pohárom vody.
- Tablety nelámate ani nedrvtte.

Ak užijete viac Myclausenu, ako máte

Ak užijete viac Myclausenu ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo okamžite navštívte nemocnicu. Urobte tak aj v prípade, že niekto iný náhodne užije váš liek. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Myclausen

V prípade, že zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete. Potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Myclausen

Neprestaňte užívať Myclausen, až kým vám ho lekár nevysadí. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa porozprávajte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nízky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a zvracanie. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Deti sú viac ako dospelí náchylné na niektoré vedľajšie účinky. Medzi ne patrí hnačka, infekcie, menej bielych a menej červených krviniek v krvi.

Boj proti infekciám

Myclausen znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Je to kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu. V dôsledku toho váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a vnútorností, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientami užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresívum) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných nežiaducich účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy, ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, zhrubnutie kože (hypertrofia kože, vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie).

Problémy s močovým traktom, ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami, ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, porucha trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom, ako sú:

- pocit závratu, ospalosti alebo necitlivosti
- tras, svalové kŕče, záchvaty
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady a myšlienok.

Problémy so srdcom a krvnými cievami, ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený srdcový rytmus, rozšírenie krvných ciev.

Problémy s pľúcami, ako sú:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktorý môže byť spôsobený bronchiectázou (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúc). Obráťte sa na vášho lekára v prípade, ak sa u vás vyvinie úporný kašeľ alebo dýchavičnosť).
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy, ako sú:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Myclaussen

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovom obale a škatuli po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Myclaussen obsahuje

Účinná látka je mykofenolátmofetil. Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofanolátu

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza, povidón (K-30), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát

Obal tablety:

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3000, mastenec

Ako vyzerá liek Myclausen a obsah balenia

Biele okrúhle filmom obalené tablety.

Myclausen 500 mg, filmom obalené tablety sú dostupné v PVC-hliníkových blistroch obsahujúcich 10 tabliet. Každé balenie obsahuje 50 alebo 150 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

Výrobca

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Myclausen 250 mg, tvrdé kapsuly (mofetilmykofenolát)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Myclausen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Myclausen
3. Ako užívať liek Myclausen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Myclausen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Myclausen a na čo sa používa

Myclausen obsahuje mofetilmykofenolát.

- patrí do skupiny liekov nazývaných „imunosupresíva“.

Myclausen sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaného orgánu vašim organizmom.

- obličky, srdca alebo pečene.

Myclausen sa má užívať spolu s inými liekmi:

- cyklosporínom a kortikosteroidmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Myclausen

UPOZORNENIE

Mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie.

Váš lekár vás bude informovať a poskytne vám písomnú informáciu, týkajúcu sa predovšetkým účinkov mykofenolátu na nenarodené deti. Pozorne si prečítajte informácie a riaďte sa pokynmi. Ak týmto pokynom úplne nerozumiete, prosím, požiadajte svojho lekára o opätovné vysvetlenie, skôr ako začnete užívať mykofenolát. Prečítajte si tiež ďalšie informácie v tomto bode pod nadpismi „Upozornenia a opatrenia“ a „Tehotenstvo a dojčenie“.

Neužívajte liek Myclausen

- ak ste alergický na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nemali ste pred prvým predpísaním lieku negatívny tehotenský test, pretože mykofenolát spôsobuje vrodené vývojové chyby alebo smrť plodu,
- ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná,
- ak nepoužívate účinnú antikoncepciu (pozri Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie),
- ak dojčíte.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Ak si nie ste istý, pred

užitím Myclausenu sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete liečbu Myclausenom, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte viac ako 65 rokov, pretože v porovnaní s mladšími pacientmi môžete mať zvýšené riziko vzniku nežiaducich udalostí, akými sú niektoré vírusové infekcie, krvácanie v žalúdočno-črevnom trakte a pľúcny edém (opuch pľúc)
- ak máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- ak máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- ak ste mali v minulosti problém s tráviacim systémom ako je žalúdočný vred
- ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner užívate Myclausen.
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), pred začatím liečby Myclausenom sa ihneď poraďte so svojím lekárom.

Vplyv slnečného žiarenia

Myclausen znižuje obranyschopnosť vášho tela. Následkom toho je zvýšené riziko rakoviny kože. Obmedzte množstvo slnečného svetla a UV žiarenia, ktorému sa vystavujete. A to:

- nosením ochranného oblečenia, ktoré pokrýva aj vašu hlavu, krk, ramená a nohy
- používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože na základe obmedzených údajov o bezpečnosti a účinnosti pre túto vekovú skupinu nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Iné lieky a Myclausen

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Patria medzi ne aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. Je to preto, že Myclausen môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Myclausenu.

Pred začatím liečby Myclausenom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, predovšetkým ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- azatioprin alebo iné lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém (podávané po transplantácii)
- cholestyramín (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu)
- rifampicín (antibiotikum používané na prevenciu a liečbu infekcií, ako je tuberkulóza (TBC))
- antacidá alebo inhibitory protónovej pumpy (používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku)
- viazače fosfátov (používané osobami s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie množstva fosfátov, ktoré sa im vstrebávajú do krvi).
- antibiotiká (používané na liečbu bakteriálnych infekcií)
- isavukonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)
- telmisartan (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).

Vakcíny

Ak počas užívania Myclausenu musíte ísť na očkovanie (živou vakcínou), porozprávajte sa najprv so svojím lekárom alebo lekárnikom. Váš lekár vám poradí, ktoré vakcíny môžete dostať.

V priebehu liečby Myclausenom a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby nesmiete darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby Myclausenom a po dobu najmenej 90 dní od ukončenia liečby darovať spermie

Myclausen a jedlo a nápoje

Užívanie jedla a nápojov nemá vplyv na vašu liečbu Myclausenom.

Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú Myclausen

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby Myclausenom
- počas celej vašej liečby Myclausenom
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania Myclausenu.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najvhodnejšom spôsobe antikoncepcie pre vás. Bude to závisieť od vašej individuálnej situácie. Je lepšie používať dve metódy antikoncepcie, pretože to zníži riziko neplánovaného tehotenstva. **Kontaktujte svojho lekára ihneď, ak je to možné, alebo ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrat' antikoncepčnú tabletu.**

Nemôžete otehotnieť, ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- ste po menopauze, tzn. máte aspoň 50 rokov a vaša posledná menštruácia bola viac než pred rokom (ak ste prestali mať menštruáciu v dôsledku liečby rakoviny, ešte stále je možnosť, že by ste mohli otehotnieť)
- boli vám chirurgicky odstránené vajíčkovody a oba vaječníky (bilaterálna salpingo-ooforektómia)
- vaša maternica (uterus) bola chirurgicky odstránená (hysterektómia)
- vaše vaječníky už nepracujú (predčasné zlyhanie vaječníkov, ktoré bolo potvrdené špecialistom – gynekológom)
- narodili ste sa s niektorým z nasledujúcich zriedkavých ochorení, ktoré znemožňujú otehotnenie: genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agénéza maternice
- ste dieťa alebo dospievajúca mladá žena, ktorá ešte nemala menštruáciu.

Antikoncepcia u mužov užívajúcich Myclausen

Dostupné dôkazy nepoukazujú na zvýšené riziko malformácií (poruchy vývinu plodu) alebo potratu, ak otec užíva mykofenolát. Riziko sa však nedá úplne vylúčiť. Ako preventívne opatrenie sa odporúča, aby ste vy alebo vaša partnerka používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po ukončení užívania Myclausenu.

Ak plánujete mať dieťa, porozprávajte sa so svojim lekárom o možných rizikách a alternatívnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár sa s vami porozpráva o rizikách v prípade tehotenstva a iných možnostiach liečby na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu ak:

- plánujete otehotnieť
- ste nedostali menštruáciu alebo máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo predpokladáte, že ste tehotná
- ste mali pohlavný styk bez použitia účinných metód antikoncepcie.

Ak otehotníte počas liečby mykofenolátom, musíte ihneď informovať vášho lekára. Pokračujte však v užívaní Myclausenu, pokiaľ nenavštívite lekára.

Tehotenstvo

Mykofenolát spôsobuje veľmi časté potraty (50 %) a závažné vrodené poruchy (23-27 %) u nenarodeného dieťa. Prípady, ktoré boli hlásené, zahŕňali napríklad anomálie uší, očí, tváre (rázštep pery/podnebia), anomálie vývoja prstov, srdca, pažeráka (trubica, ktorá spája hrdlo so žalúdkom), obličiek a nervového systému (napr. spina bifida = čo je stav, keď nedôjde k správne vývoju kostí chrbtice). Vaše dieťa môže trpieť jedným alebo viacerými týmito poškodeniami.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte si pred začatím liečby urobiť tehotenský test, ktorý musí byť negatívny a zároveň musíte dodržiavať pokyny vášho lekára týkajúce sa antikoncepcie. Pred začatím liečby môže váš lekár vyžadovať viac ako len jeden test, aby sa uistil, že nie ste tehotná.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte Myclausen. Je to preto, že malé množstvá lieku môžu prestupovať do

materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Myclausen má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak pociťujete ospalosť, otupenosť alebo zmätenosť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a nevedzte vozidlá ani neobsluhujte nástroje alebo stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

Myclausen obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Myclausen

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku treba užívať

Množstvo, ktoré máte užívať, závisí od typu transplantátu, ktorý máte. Zvyčajné dávky sú uvedené nižšie. Liečba bude pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

Transplantácia obličiek

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 3 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 8 kapsúl (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 4 kapsuly ráno a potom 4 kapsuly večer.

Deti (od 2 do 18 rokov)

- Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa.
- Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od výšky a hmotnosti dieťaťa (plochy povrchu tela - meranej v štvorcových metroch alebo „m²“). Odporúčaná dávka je 600 mg/m² dvakrát denne.

Transplantácia srdca

Dospelí

- Prvá dávka lieku sa podáva v priebehu 5 dní po transplantácii.
- Denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 6 kapsúl ráno a potom 6 kapsúl večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Myclausenu u detí po transplantácii srdca.

Transplantácia pečene

Dospelí

- Prvá dávka Myclausenu na vnútorné užitie vám bude podaná najmenej 4 dni po transplantácii a keď budete schopný prehltnúť lieky.
- Denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach.
- Užite 6 kapsúl ráno a potom 6 kapsúl večer.

Deti

- Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Myclausenu u detí po transplantácii pečene.

Ako užívať liek Myclausen

- Kapsuly prehltnite celé a zapite pohárom vody
- Kapsuly neotvárajte ani nedrviťte
- Neužívajte kapsuly, ktoré boli zlomením otvorené alebo rozštiepené.

Dávajte pozor, aby sa prášok z vnútra poškodenej kapsuly nedostal do očí alebo úst.

- Ak k tomu dôjde, vypláchnite si ich veľkým množstvom čistej vody.

Dávajte pozor, aby sa prášok z vnútra poškodenej kapsuly nedostal na vašu kožu.

- Ak k tomu dôjde, miesto si dôkladne umyte mydlom a vodou.

Ak užijete viac Myclausenu, ako máte

Ak užijete viac Myclausenu ako máte, poraďte sa so svojim lekárom alebo okamžite navštívte nemocnicu. Urobte tak aj v prípade, že niekto iný náhodne užije váš liek. Balenie lieku si vezmite so sebou.

Ak zabudnete užiť Myclausen

V prípade, že zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete. Potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Myclausen

Neprestaňte užívať Myclausen, až kým vám ho lekár nevysadí. Ak ukončíte vašu liečbu, môže sa zvýšiť možnosť odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite sa poroďte s lekárom – možno budete potrebovať okamžitú liečbu:

- máte príznaky infekcie, ako je horúčka alebo bolesť hrdla
- máte akékoľvek neočakávané modriny alebo krvácanie
- vyrážku, svrbenie, žihľavku, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, sipot alebo kašeľ, točenie hlavy, závrat, zmeny v úrovni vedomia, hypotenziu (nizky krvný tlak) s miernym generalizovaným svrbením (svrbenie celého tela) alebo bez neho, sčervenanie kože a opuch tváre/hrdla (príznaky závažnej alergickej reakcie)

Zvyčajné problémy

Medzi najčastejšie problémy patrí hnačka, menej bielych alebo červených krviniek v krvi, infekcia a zvracanie. Váš lekár vám bude pravidelne vykonávať krvné testy kvôli kontrole zmien:

- počtu krviniek alebo prejavov infekcií.

Deti sú viac ako dospelí náchylné na niektoré vedľajšie účinky. Medzi ne patrí hnačka, infekcie, menej bielych a menej červených krviniek v krvi.

Boj proti infekciám

Myclausen znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Je to kvôli prevencii odvrhnutia transplantátu. V dôsledku toho váš organizmus nebude tak úspešný v boji proti infekciám. To znamená, že môžete mať častejší výskyt infekčných ochorení ako obvyčajne. Medzi ne patria infekcie mozgu, kože, ústnej dutiny, žalúdka a vnútorností, pľúc a močového traktu.

Rakovina lymfatických uzlín a kože

Medzi pacientami užívajúcimi tento typ lieku (imunosupresívum) sa môže vyskytnúť veľmi malý počet pacientov, u ktorých sa rozvinie rakovina lymfatických tkanív a kože.

Celkové vedľajšie účinky

Môžu sa u vás objaviť celkové vedľajšie účinky ovplyvňujúce telo ako celok. Medzi ne patria závažné

alergické reakcie (ako anafylaxia, angioedém), horúčka, pocit veľkej únavy, problémy so spánkom, bolesti (napríklad žalúdka, hrudníka, kĺbov alebo svalov), bolesť hlavy, symptómy podobné chrípke a opuch.

Z iných nežiaducich účinkov sa môžu vyskytovať nasledovné:

Kožné problémy, ako sú:

- akné, opar na perách, pásový opar, zhrubnutie kože (hypertrofia kože), vypadávanie vlasov, vyrážka, svrbenie.

Problémy s močovým traktom, ako sú:

- krv v moči.

Problémy s tráviacim systémom a ústami, ako sú:

- opuch ďasien a vriedky v ústnej dutine
- zápal pankreasu, hrubého čreva alebo žalúdka
- žalúdočno-črevné poruchy vrátane krvácania
- porucha pečene
- hnačka, zápcha, nevoľnosť, porucha trávenia, strata chuti do jedla, plynatosť.

Problémy s nervovým systémom, ako sú:

- pocit závratu, ospalosti alebo necitlivosti
- tras, svalové kŕče, záchvaty
- pocit úzkosti alebo depresie, zmeny nálady a myšlienok.

Problémy so srdcom a krvnými cievami, ako sú:

- zmeny krvného tlaku, zrýchlený srdcový rytmus, rozšírenie krvných ciev.

Problémy s pľúcami, ako sú:

- zápal pľúc, zápal priedušiek
- plytké dýchanie, kašeľ, ktorý môže byť spôsobený bronchiektázou (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúc). Obráťte sa na vášho lekára v prípade, ak sa u vás vyvinie úporný kašeľ alebo dýchavičnosť).
- tekutina v pľúcach alebo v hrudi
- problémy s prínosovými dutinami.

Ďalšie problémy, ako sú:

- zníženie hmotnosti, dna, vysoká hladina cukru v krvi, krvácanie, podliatina.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Myclausen

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovom obale a škatuli po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote nižšej ako 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Myclausen obsahuje

Účinná látka je mykofenolátmofetil. Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu

Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly:

Predželatinovaný kukuričný škrob, sodná soľ kroskarmelózy, povidón (K-30), stearan horečnatý

Obal kapsuly:

Želatína, oxid titaničitý (E 171)

Ako vyzerá liek Myclausen a obsah balenia

Biele podlhovasté kapsuly.

Myclausen 250 mg kapsuly sú dostupné v PVC-hliníkových blistroch obsahujúcich 10 kapsúl. Každé balenie obsahuje 100 alebo 300 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

Výrobca

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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)3074460-1211

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o anafylaktických reakciách z literatúry a spontánných hlásení, vrátane prípadov s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnej de-challenge a/alebo re-challenge, výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi mofetil-mykofenolátom, kyselinou mykofenolovou a anafylaktickými reakciami za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú sa majú upraviť zodpovedajúcim spôsobom.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).