

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmkykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Kapsula: Jadro je karamelové nepriehľadné, vytlačené „250“ axiálne čiernym atramentom. Obal je svetlomodrý nepriehľadný, vytlačené „M“ axiálne čiernym atramentom.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Mycophenolate mofetil Teva je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu pacientom 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 od transplantácie. Odporúčaná dávka u pacientov po transplantácii obličiek je 1,0 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

##### Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetilmkykofenolátu je 600 mg/m<sup>2</sup> podávaná perorálne dvakrát denne (až do maximálnej dávky 2 g denne). Kapsuly sa majú predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je minimálne 1,25 m<sup>2</sup>. Pacientom s povrchom tela od 1,25 do 1,5 m<sup>2</sup> sa môžu predpísať kapsuly mofetilmkykofenolátu v dávke 750 mg dvakrát denne (1,5 g denná dávka). Pacientom s povrchom tela väčším ako 1,5 m<sup>2</sup>, môžu byť kapsuly mofetilmkykofenolátu Teva 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 reakcie 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

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené. Údaje sú nedostačujúce na odporúčania na dávkovanie, 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. Odporúčaná dávka 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 mofetilmykofenolát sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie Mycophenolate mofetil Teva sa zahajuje 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 pacienti

Odporúčaná dávka 1,0 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<sup>2</sup>) 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 dávok (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

#### Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca so závažným ochorením parenchýmu pečene.

#### Terapia počas rejekčných stavov

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávkovania alebo prerušenie podávania lieku Mycophenolate mofetil Teva. Nie je dôvod na úpravu dávok lieku Mycophenolate mofetil Teva po rejekcii srdcového štetu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov počas rejekcie pečeneového štetu.

#### 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 alebo podaním lieku*

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 čistou vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie používať u pacientov s precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované reakcie z precitlivosti na Mycophenolate mofetil Teva (pozri časť 4.8).

Mycophenolate mofetil Teva nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

Liečba liekom Mycophenolate mofetil Teva nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva sa nemá používať počas gravidity, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 slnečným lúčom a ultrafialovému (UV) žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

#### Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane lieku Mycophenolate mofetil Teva majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych), 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 polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou 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 neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zväziť vhodný klinický postup.

U pacientov, ktorí užívali mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mofetilmykofenolátu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mofetilmykofenolátom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej,

klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zväžiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí užívali mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mofetilmykofenolátu 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 Mycophenolate mofetil Teva musia byť sledovaní z hľadiska vzniku neutropénie, ktorá môže súvisieť so samotným liekom Mycophenolate mofetil Teva, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených liekom Mycophenolate mofetil Teva 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  $<^{\circ}1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), je vhodné prerušiť alebo ukončiť terapiu liekom Mycophenolate mofetil Teva.

U pacientov, ktorí boli liečení mofetilmykofenolátom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávok alebo prerušením užívania lieku Mycophenolate mofetil Teva. Aby sa minimalizovalo riziko rejekcie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe liekom Mycophenolate mofetil Teva majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci Mycophenolate mofetil Teva majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva môže byť vakcinácia menej účinná 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 vakcináciu proti chrípke.

### Gastrointestinálny trakt

Podávanie mofetilmykofenolátu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať Mycophenolate mofetil Teva pacientom s aktívnym závažným ochorením gastrointestinálneho traktu.

Mycophenolate mofetil Teva je inhibítorom inozín monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). Z toho dôvodu sa nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy (HGPRT) ako je Lesch-Nyhanov a Kelley-Seegmillerov syndróm.

### 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 mofetilmykofenolátu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, prídanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátna imunosupresívna liečba.

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

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri tiež 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 cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a 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 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). Mycophenolate mofetil Teva je preto kontraindikovaný v tehotenstve, ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby mykofenolátom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, tehotenský test). 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 vyhlo gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva 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 plodu mykofenolátu 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 vykonania tehotenského testu. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

## 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.

## Pomocná látka

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním acikloviru zvlášť. 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 acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacicloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch látok.

### Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

### *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 mofetilmykofenolátu.

### *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 mofetilmykofenolátom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky mofetilmykofenolátu (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  $\beta$ -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórochinolóny 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 Mycophenolate mofetil Teva nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie štepu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

#### *Norfloxacín 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 mofetilmykofenolátom sa preto odporúča opatrnosť.

#### *Isavukonazol*

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

#### *Telmisartan*

Súbežné podávanie telmisartanu a mofetilmykofenolátu 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 mofetilmykofenolátom, 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 jednorázovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a intravenózne podávaného gancikloviru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mykofenolátu (pozri časť 4.2) a gancikloviru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liečiv (ktoré kompetujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a gancikloviru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky mofetilmykofenolátu nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne Mycophenolate mofetil Teva a ganciklovir alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, majú byť dodržané odporúčané dávky pre ganciklovir a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

#### Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie mykofenolátu 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 Mycophenolate mofetil Teva a rifampicínu k zníženiu expozície MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) z 18 % na 70 %. Z toho dôvodu sa odporúča



monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho primerane upraviť dávky Mycophenolate mofetil Teva, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

#### Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie  $C_{\max}$  MPA o 30 % a  $AUC_{0-12h}$  o 25 %, bez klinických následkov (t.j. rejeckie štepu), keď sa mofetilmykofenolát súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať Mycophenolate mofetil Teva aspoň jednu hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o mofetilmykofenoláte s viazačmi fosfátov.

#### Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa liečba liekom Mycophenolate mofetil Teva a takrolimom,  $AUC$  a  $C_{\max}$  MPA, aktívneho metabolitu mofetilmykofenolátu, neboli signifikantne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Na rozdiel došlo k zvýšeniu  $AUC$  takrolimu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní mofetilmykofenolátu (1.5 g podať dvakrát denne, ráno a večer [BID]) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimu nemení podávaním mofetilmykofenolátu (pozri tiež časť 4.4).

#### Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom so zhoršenou 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 tubulárnou sekréciou.

### **4.6 Fertilita, 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 liekom Mycophenolate mofetil Teva používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

#### Gravidita

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

Pacientky vo fertilnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučení o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva 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. Tehotenské testy sa majú zopakovať podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky majú byť poučené 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 v prípade 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 u pacientok po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

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

Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- abnormalita ucha (napr. abnormálne vytvorené alebo chýbajúce vonkajšie ucho), atrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- malformácie tváre ako rászštep pery, rászštep podnebia, mikrognatia a orbitálny hypertelorizmus;
- malformácie oka (napr. kolobóm);
- vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- malformácie prstov (napr. polydaktília, syndaktília);
- tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- malformácie nervového systému, ako je 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 aj do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je Mycophenolate mofetil Teva 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 vo fertilnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

### Fertilita

Mofetilmykofenolát 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 mykofenolátu 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  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). 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 uvedená osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie**

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA)</b> <b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Mykotické infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
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
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie 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
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
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
Hypokalciémia	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
<b>Psychické poruchy</b>			
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

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
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
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy ciev</b>			
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
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Bronchiectázia	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
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
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

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA)</b> <b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
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
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zvýšená hladina alkalickej 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
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urrey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
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
Celkový pocit nepohodlia	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
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 mykofenolát 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 pečňovým transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

#### *Infekcie*

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a mykotických 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 mykofenolát (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, cytomegalovirus (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, ktorí užívajú mofetilmykofenolát 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 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 mofetilmykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

#### *Poruchy imunitného systému*

U pacientov, ktorí užívali mofetilmykofenolát 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

##### *Pediatriká 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/m<sup>2</sup> 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 pacienti*

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich Mycophenolate mofetil Teva 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 na [národné centrum hlásenia uvedené 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 Mycophenolate mofetil Teva alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

#### Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyler ester mykofenolovej kyseliny (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 typy buniek môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné typy buniek.

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 mykofenolátu koreluje s koncentráciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejeckie po transplantácii obličiek. Priemerná biologická dostupnosť perorálneho mofetilmykofenolátu hodnotená na základe AUC MPA je 94 % v porovnaní s intravenózne podaným mofetilmykofenolátom. Príjem potravy nemá žiadny vplyv na stupeň absorpcie (AUC MPA) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g dvakrát denne. Avšak hodnota  $C_{max}$  MPA sa 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 trikrát denne) 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 enterohepatálnej recirkulácie. 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 záchytnosť 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. Avšak pri vyšších koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG. Sekvestranty žľočových 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 koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia, keď je mofetilmykofenolát 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 u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia

< 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o 28 - 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 - 6 x vyššia ako u jedincov s miernou poruchou 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. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

#### *Oneskorenie funkcie renálneho štetu*

U pacientov s oneskorenou funkciou štetu transplantovaných obličiek bola priemerná hodnota AUC<sub>0-12 h</sub> MPA porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskorenej funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota AUC<sub>0-12 h</sub> MPAG bola 2 - 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskorenej funkcie štetu. U pacientov s oneskorenou funkciou štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Zdá sa, že úprava dávky lieku Mycophenolate mofetil Teva nie je nutná.

#### *Porucha funkcie pečene*

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo, že glukuronizačné procesy MPA v pečeni sú v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene relatívne neovplyvnené. Vplyv ochorenia pečene na tieto procesy pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Ochorenie pečene s prevahou postihnutia žlčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

#### *Pediatrická populácia*

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/m<sup>2</sup> dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty AUC MPA podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mykofenolát v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období. Hodnoty AUC MPA 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 mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,20 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 mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny luteinizačného hormónu (LH), folikulotropínu (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- až 3-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C<sub>max</sub>) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanej klinickej dávke 2 g/deň a k 1,3- až 2-násobnej systémovej expozícii (AUC alebo C<sub>max</sub>) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanej klinickej dávke 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene u myší) 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 u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, nevyvinutia čeluste a hydrocefalu) a u 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 bola približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanej klinickej dávke 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 v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. U psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke. U 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**

#### Obsah kapsuly

predželatínovaný kukuričný škrob  
povidón (K-30)  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

#### Obal kapsuly

##### *Obal*

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

##### *Jadro*

Červený oxid železitý (E172) Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Čierny atrament obsahuje: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylenglykol a hydroxid draselný

### **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**

Priehľadné PVC/PVdC-hliníkové blistre, veľkosti balenia po 100 alebo 300 alebo 100 x 1 kapsúl v škatuľke.

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 REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/439/001 (100 kapsúl)  
EU/1/07/439/002 (300 kapsúl)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsúl)

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2012

### **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

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Bledofialová oválna filmom obalená tableta, s označením „M500“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Mycophenolate mofetil Teva je indikovaný v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi na prevenciu akútneho odvrhnutia transplantátu pacientom 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 od transplantácie. Odporúčaná dávka u pacientov po transplantácii obličiek je 1,0 g dvakrát denne (2 g denná dávka).

##### Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mofetilmykofenolátu je 600 mg/m<sup>2</sup> podávaná perorálne dvakrát denne (až do maximálnej dávky 2 g denne). Tablety sa majú predpísať iba pacientom, ktorých povrch tela je väčší ako 1,5 m<sup>2</sup> v dávke 1 g dvakrát denne (2 g denná dávka). Keďže sa v porovnaní s dospelými pacientmi v tejto vekovej skupine vyskytovali niektoré nežiaduce reakcie 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

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u detí mladších ako 2 roky sú obmedzené. Údaje sú nedostačujúce na odporúčania na dávkovanie, 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. Odporúčaná dávka 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 mofetilmykofenolát sa má podávať prvé 4 dni po transplantácii pečene, perorálne podávanie lieku Mycophenolate mofetil Teva sa zahajuje 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 pacienti

Odporúčaná dávka 1,0 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<sup>2</sup>) 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 dávok (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

#### Závažná porucha funkcie pečene

U pacientov po transplantácii obličiek so závažným ochorením parenchýmu pečene nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca so závažným chronickým ochorením parenchýmu pečene.

#### Terapia počas rejekčných stavov

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívnym metabolitom mofetilmykofenolátu. Rejekcia obličkového štetu nespôsobuje zmeny vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje si zníženie dávkovania alebo prerušenie podávania lieku Mycophenolate mofetil Teva. Nie je dôvod na úpravu dávok lieku Mycophenolate mofetil Teva po rejekcii srdcového štetu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov počas rejekcie pečeneového štetu.

#### 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 alebo podaním lieku*

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

### 4.3 Kontraindikácie

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie používať u pacientov s precitlivosťou na mofetilmykofenolát, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované reakcie z precitlivosti na Mycophenolate mofetil Teva (pozri časť 4.8).

Mycophenolate mofetil Teva nesmú používať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).

Liečba liekom Mycophenolate mofetil Teva nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil náhodné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva sa nemá používať počas gravidity, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).

Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva 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 slnečným lúčom a ultrafialovému (UV) žiareniu a používať opaľovacie krémy s vysokým ochranným faktorom.

#### Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane lieku Mycophenolate mofetil Teva majú zvýšené riziko oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, 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 polyomavírusmi (nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou celkovou 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 mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mofetilmykofenolátu na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mofetilmykofenolátom, 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 mofetilmykofenolát v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mofetilmykofenolátu 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 Mycophenolate mofetil Teva musia byť sledovaní z hľadiska vzniku neutropénie, ktorá môže súvisieť so samotným liekom Mycophenolate mofetil Teva, inými súčasne podávanými liekmi, vírusovými infekciami alebo kombináciou uvedených prípadov. U pacientov liečených liekom Mycophenolate mofetil Teva 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 Mycophenolate mofetil Teva.

U pacientov, ktorí boli liečení mofetilmykofenolátom v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, sa objavili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Mechanizmus PRCA spôsobenej mofetilmykofenolátom je neznámy. PRCA je možné odstrániť znížením dávok alebo prerušením užívania lieku Mycophenolate mofetil Teva. Aby sa minimalizovalo riziko rejekcie štepu (pozri časť 4.8), zmeny v liečbe liekom Mycophenolate mofetil Teva majú byť urobené len za predpokladu patričného dohľadu nad pacientom s transplantátom.

Pacienti užívajúci Mycophenolate mofetil Teva majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva môže byť vakcinácia menej účinná a podávanie živých oslabených vakcín sa majú vyhnúť (pozri časť 4.5). Vakcinácia proti chrípke je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre vakcináciu proti chrípke.

### Gastrointestinálny trakt

Podávanie mofetilmykofenolátu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu vrátane zriedkavých prípadov ulcerácie, krvácania a perforácie. Z toho dôvodu sa má opatrne podávať Mycophenolate mofetil Teva pacientom s aktívnym závažným ochorením gastrointestinálneho traktu.

Mycophenolate mofetil Teva je inhibítorom inozín monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). Z toho dôvodu sa nemá podávať u pacientov so zriedkavou dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy (HGPRT) ako je Lesch-Nyhanov a Kelley-Seegmillerov syndróm.

### 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 mofetilmykofenolátu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr.

riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

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

Pomer riziko/prínos mofetilmykofenolátu v kombinácii so sirolimusom nebol stanovený (pozri tiež 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 cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a 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 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). Mycophenolate mofetil Teva je preto kontraindikovaný v tehotenstve, ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby mykofenolátom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, tehotenský test). 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 vyhlavila gravidita počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva 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 doplnujúce metódy antikoncepcie.

Odporúčanie týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

### Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii plodu mykofenolátu 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 vykonania tehotenského testu. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom mužského pohlavia.

### 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.

### Pomocná látka

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Aciklovir

Pri podávaní mofetilmykofenolátu s aciklovirom sa zistili vyššie plazmatické koncentrácie MPAG a acikloviru v porovnaní s podávaním acikloviru zvlášť. 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 acikloviru sú zvýšené pri poruche funkcie obličiek, existuje u mofetilmykofenolátu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napríklad valacikloviru, možnosť súťaženia na úrovni tubulárnej sekrécie a môže dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácie oboch látok.

##### Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

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

##### *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 mofetilmykofenolátu.

##### *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 mofetilmykofenolátom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky mofetilmykofenolátu (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  $\beta$ -glukuronidázu v črevách (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporíny, fluórochinolóny 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 Mycophenolate mofetil Teva nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok

klinických údajov ohľadom dysfunkcie štepu. Avšak je nutné dôsledné lekárske monitorovanie počas kombinovanej terapie a krátko po terapii antibiotikami.

#### *Norfloxacín a metronidazol*

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa mofetilmykofenolát podával súbežne s norfloxacinom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacinu 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 mofetilmykofenolátom sa preto odporúča opatrnosť.

#### *Isavukonazol*

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

#### *Telmisartan*

Súbežné podávanie telmisartanu a mofetilmykofenolátu 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 mofetilmykofenolátom, 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 jednorazovom podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a intravenózne podávaného gancikloviru a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mykofenolátu (pozri časť 4.2) a gancikloviru sa očakáva, že súčasné podávanie týchto liečiv (ktoré kompetujú v mechanizme renálnej tubulárnej sekrécie) bude viesť k zvýšeniu koncentrácií MPAG a gancikloviru. Neočakáva sa významná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávky lieku Mycophenolate mofetil Teva nie je požadovaná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorým sa podáva súčasne mofetilmykofenolát a ganciklovir alebo jeho „prodrug“ formy, napr. valganciklovir, majú byť dodržané odporúčané dávky pre ganciklovir a pacienti majú byť starostlivo monitorovaní.

#### Perorálne kontraceptíva

Podávanie mykofenolátu 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 Mycophenolate mofetil Teva a rifampicínu k zníženiu expozície MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) z 18 % na 70 %. Z toho dôvodu sa odporúča monitorovať expozičné hladiny MPA a podľa toho primerane upraviť dávky Mycophenolate mofetil Teva, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

#### Sevelamér

Pozorovalo sa zníženie  $C_{max}$  MPA o 30 % a  $AUC_{0-12h}$  o 25 %, bez klinických následkov (t.j. rejeckie štepu), keď sa mofetilmykofenolát súbežne podával so sevelamérom. Avšak odporúča sa podávať Mycophenolate mofetil Teva aspoň jednu hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelaméru, aby sa

minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Okrem sevelaméru nie sú žiadne údaje o mofetilmykofenoláte s viazačmi fosfátov.

#### Takrolimus

U pacientov s hepatálnym transplantátom, u ktorých sa začala liečba mofetilmykofenolátom a takrolimom, AUC a  $C_{max}$  MPA, aktívneho metabolitu mofetilmykofenolátu, neboli signifikantne ovplyvnené súbežným podaním s takrolimusom. Na rozdiel došlo k zvýšeniu AUC takrolimu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní mofetilmykofenolátu (1.5 g podať dvakrát denne, ráno a večer [BID]) pacientom po transplantácii pečene užívajúcim takrolimus. Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimu nemení podávaním mofetilmykofenolátu (pozri tiež časť 4.4).

#### Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom so zhoršenou 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 tubulárnou sekréciou.

### **4.6 Fertilita, 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 liekom Mycophenolate mofetil Teva používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

#### Gravidita

Mycophenolate mofetil Teva je kontraindikovaný počas 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 vo fertilnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučení o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva 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. Tehotenské testy sa majú zopakovať podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky majú byť poučené 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 v prípade 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 u pacientok po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mofetilmykofenolát).

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

Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- abnormalita ucha (napr. abnormálne vytvorené alebo chýbajúce vonkajšie ucho), atrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- malformácie tváre ako rászštep pery, rászštep podnebia, mikrognatia a orbitálny hypertelorizmus;
- malformácie oka (napr. kolobóm);
- vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- tracheozofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- malformácie nervového systému, ako je 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 aj do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je Mycophenolate mofetil Teva 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 terapeutickú 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 vo fertilnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

### Fertilita

Mofetilmykofenolát 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 spôsobili 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 Ovpłyvnenie 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 mykofenolátu 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 skúšaniach 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  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). 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 uvedená osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie**

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA) Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Mykotické infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
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
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie 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
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
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
Hypokalciémia	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
<b>Psychické poruchy</b>			
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



<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA)</b> <b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
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
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy ciev</b>			
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
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Bronchiectázia	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
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
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

<b>Nežiaduca reakcia (MedDRA)</b> <b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Pacienti po transplantácii obličky</b>	<b>Pacienti po transplantácii pečene</b>	<b>Pacienti po transplantácii srdca</b>
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
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
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zvýšená hladina alkalickej 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
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urrey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
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
Celkový pocit nepohodlia	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi 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
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 mykofenolát 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 pečňovým transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

#### *Infekcie*

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a mykotických 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 mykofenolát (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, cytomegalovírus (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, ktorí užívajú mofetilmykofenolát 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 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 mofetilmykofenolátom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiektázií.

#### *Poruchy imunitného systému*

U pacientov, ktorí užívali mofetilmykofenolát 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 štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mofetilmykofenolát podávaný perorálne v dávke 600 mg/m<sup>2</sup> 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 pacienti*

U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich Mycophenolate mofetil Teva 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 na **národné centrum hlásenia uvedené 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 Mycophenolate mofetil Teva alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06

#### Mechanizmus účinku

Mofetilmykofenolát je 2-morfolinoetyler ester mykofenolovej kyseliny (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 typy buniek môžu využívať náhradné metabolické dráhy, MPA má silnejšie cytostatické účinky na lymfocyty ako na iné typy buniek.

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 mykofenolátu koreluje s koncentráciami MPA, čo sa dokázalo potlačením akútnej rejeckie 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 (AUC MPA) mofetilmykofenolátu, ak sa liek podával pacientom po transplantácii obličiek v dávke 1,5 g BID. Avšak hodnota C<sub>max</sub> MPA sa 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 enterohepatálnej recirkulácie. 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 záchytnosť 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. Avšak pri vyšších koncentráciách MPAG v plazme (> 100 µg/ml) sú hemodialýzou eliminované malé množstvá MPAG. Sekvestranty žľočových 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 koncentrácie albumínu a funkcie obličiek. Tieto faktory vysvetľujú, prečo je pozorovaná znížená expozícia, keď je mofetilmykofenolát 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 u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o 28 - 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s miernejšou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota AUC MPAG bola po jednorazovom podaní lieku jedincom so závažnou poruchou funkcie obličiek 3 - 6 x vyššia ako u jedincov s miernou

poruchou 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. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca alebo pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie pečene.

#### *Oneskorenie funkcie renálneho štetu*

U pacientov s oneskorenou funkciou štetu po transplantácii obličiek bola priemerná hodnota  $AUC_{0-12\text{ h}}$  MPA porovnateľná s hodnotou u pacientov po transplantácii bez oneskorenej funkcie štetu. Priemerná plazmatická hodnota  $AUC_{0-12\text{ h}}$  MPAG bola 2 – 3 x vyššia ako u pacientov po transplantácii bez oneskorenej funkcie štetu.

U pacientov s oneskorenou funkciou štetu obličky môže byť prechodné zvýšenie voľných frakcií a plazmatických koncentrácií MPA. Zdá sa, že úprava dávky lieku Mycophenolate mofetil Teva nie je nutná.

#### *Porucha funkcie pečene*

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo, že glukuronizačné procesy MPA v pečeni v dôsledku ochorenia parenchýmu pečene sú relatívne neovplyvnené. Vplyv ochorenia pečene na tieto procesy pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Ochorenie pečene s prevahou postihnutia žľčových ciest, ako je napríklad primárna biliárna cirhóza, môže preukázať iný vplyv.

#### *Pediatrická populácia*

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/m<sup>2</sup> dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky boli dosiahnuté hodnoty AUC MPA podobné ako u dospelých pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali mykofenolát v dávke 1 g dvakrát denne v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období. Hodnoty AUC MPA v rôznych vekových skupinách boli podobné v bezprostrednom a neskorom posttransplantačnom období.

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pacienti užívajúci perorálne kontraceptíva*

Štúdia súčasného podávania mykofenolátu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg až 0,15 mg), desogestrel (0,20 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 mykofenolátu na zabránenie ovulácie perorálnymi kontraceptívami. Sérové hladiny luteinizačného hormónu (LH), folikulotropínu (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- až 3-násobnej systémovej expozícii ( $AUC$  alebo  $C_{\max}$ ) pozorovanej u pacientov po transplantácii obličiek, ktorí dostávali liek v odporúčanej klinickej dávke 2 g/deň a k 1,3- až 2-násobnej systémovej expozícii ( $AUC$  alebo  $C_{\max}$ ) pozorovanej u pacientov po transplantácii srdca, ktorí dostávali liek v odporúčanej klinickej dávke 3 g/deň.

Dva testy zamerané na genotoxicitu (*in vitro* skúšanie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene u myší) 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 u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň (vrátane anoftalmie, nevyvinutia čeluste a hydrocefalu) a u 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 bola približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5-násobok klinickej expozície pri odporúčanej klinickej dávke 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 v toxikologických štúdiách s mofetilmykofenolátom u potkanov, myší, psov a opíc boli hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa prejavili pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek. U psov boli pozorované nežiaduce účinky zo strany gastrointestinálneho traktu pri systémovej expozícii, ktorá bola rovnaká alebo nižšia ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke. U 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  
Stearát horečnatý  
Sodná soľ kroskarmelózy

#### Obal tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol (PEG 400)  
Mastenec  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

### **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**

Priehľadné PVC/PVdC-hliníkové blistre, veľkosti balení po 50 alebo 150 alebo 50 x 1 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/439/003 (50 tabliet)  
EU/1/07/439/004 (150 tabliet)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 tabliet)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2012

## **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. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (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. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIEŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
4042 Debrecen  
Maďarsko

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí mať vnútroštátnym orgánom 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 vykonania tehotenského testu pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva, požiadaviek na používanie antikoncepcie pre pacientov aj pacientky a poučiť ich o tom, čo robiť v prípade gravidity počas liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva.

MAH musí zabezpečiť, že v každom členskom štáte, kde je Mycophenolate mofetil Teva dostupný na trhu, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých je predpoklad predpísania, vydania a používania lieku Mycophenolate mofetil Teva, 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 používateľa
- Príručku pre pacienta

Edukačné materiály 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. Príručky tiež uvedú, 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 vo fertilnom 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 vykonanie tehotenského testu pred a počas liečby mofetilmykofenolátom vrátane odporúčania na dve vyšetrenia gravidity s negatívnym výsledkom pred začatím liečby a dôležitosti správneho naplánovania týchto vyšetrení. Rovnako bude vysvetlená potreba následného vyšetrenia gravidity počas liečby.

Odporúčanie, že pacienti nesmú darovať krv v priebehu liečby alebo 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 mofetilmifykofenolátom alebo krátko po jej ukončení. Pacienti budú informovaní o tom, že nesmú ukončiť liečbu mofetilmifykofenolátom, 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 vnútroštátnym orgánom 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.

**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**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé kapsuly  
mofetilmykofenolát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 kapsúl  
300 kapsúl  
100 x 1 kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Zaobchádzajte opatrne s kapsulami Mycophenolate mofetil Teva.  
Neotvárajte alebo nedrvtvte kapsuly a nevdychujte prášok z vnútra kapsúl alebo zabráňte jeho styku s pokožkou.

**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**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/439/001 (100 kapsúl)  
EU/1/07/439/002 (300 kapsúl)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsúl)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé kapsuly  
mofetilmykofenolát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmom obalené tablety  
mofetilmykofenolát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

50 tabliet  
150 tabliet  
50 x 1 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Zaobchádzajte opatrne s filmom obalenými tabletami Mycophenolate mofetil Teva.  
Tablety nedrvtte.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**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 miestnymi požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/439/003 (50 tabliet)  
EU/1/07/439/004 (150 tabliet)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmom obalené tablety

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTROVÁ FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmom obalené tablety  
mofetilmykofenolát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Mycophenolate mofetil Teva 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Mycophenolate mofetil Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mycophenolate mofetil Teva
3. Ako užívať Mycophenolate mofetil Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mycophenolate mofetil Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Mycophenolate mofetil Teva a na čo sa používa**

Mycophenolate mofetil Teva je liek na potlačenie obranyschopnosti organizmu (imunosupresívum).

Liečivo v tomto lieku sa nazýva mofetilmykofenolát.

Mycophenolate mofetil Teva sa užíva na prevenciu odvrhnutia transplantovaných obličiek, srdca alebo pečene vašim organizmom. Užíva sa spolu s inými liekmi s podobnou funkciou (napr. cyklosporín a kortikosteroidy).

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mycophenolate mofetil Teva**

##### 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 riadte 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, antikoncepcia a dojčenie“.

##### **Neužívajte Mycophenolate mofetil Teva**

- ak ste alergický na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže byť tehotná a nepotvrdili ste negatívny výsledok tehotenského testu, 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 lieku Mycophenolate mofetil Teva sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete liečbu liekom Mycophenolate mofetil Teva, 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 dojem, že máte infekciu (napr. horúčku, bolesť hrdla), neočakávané modriny a/alebo krvácanie.
- ak máte alebo ste mali v minulosti problémy s tráviacim systémom, napr. žalúdočné vredy.
- ak plánujete otehotnieť, alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner užívate Mycophenolate mofetil Teva.
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm.

Mycophenolate mofetil Teva znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Dôsledkom toho je zvýšené riziko vzniku rakoviny kože. Preto musíte obmedzovať vystavovanie vašej kože slnečnému svetlu a ultrafialovému (UV) žiareniu nosením vhodného ochranného oblečenia a používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

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

### **Deti a dospievajúci**

Mycophenolate mofetil Teva sa užíva u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 18 rokov) na prevenciu odvrhnutia transplantovaných obličiek organizmom.

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie užívať u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 18 rokov) k transplantácii srdca a pečene.

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie užívať vôbec u detí mladších 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 Mycophenolate mofetil Teva**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Keď odpoviete na ktorúkoľvek z nasledujúcich otázok „áno“, porozprávajte sa so svojim lekárom pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva:

- Užívate lieky obsahujúce:
  - azatioprin alebo iné imunosupresívne látky (ktoré sa niekedy podávajú pacientom po transplantácii),
  - cholestyramín (používaný na liečbu pacientov s vysokou hladinou cholesterolu v krvi),
  - rifampicín (antibiotikum),
  - antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy (používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku),
  - viazače fosfátov (používajú sa u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie absorpcie fosfátu),
  - antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
  - isavuconazol – používaný na liečbu plesňových infekcií,
  - telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,



- alebo iné lieky (vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis), o ktorých váš lekár nevie?
- Máte dostať vakcínu (živú vakcínu)? Váš lekár vám povie, čo je indikované pre vás.

## **Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie**

### **Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú Mycophenolate mofetil Teva**

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte s liekom Mycophenolate mofetil Teva používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva,
- počas celej liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva,
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania lieku Mycophenolate mofetil Teva.

Porozprávajte sa so svojím 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 ako je to možné, 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 lieku Mycophenolate mofetil Teva.

Ak plánujete mať dieťa, porozprávajte sa so svojím 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 svojím 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;
- vám vynechala alebo si myslíte, že vám vynechala menštruácia 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 lieku Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva. Je to preto, lebo malé množstvá lieku môžu prejsť do materského mlieka.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

#### **Mycophenolate mofetil Teva obsahuje sodík**

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

### **3. Ako užívať Mycophenolate mofetil Teva**

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

Vašu liečbu začne a bude sledovať lekár, ktorý je odborníkom na transplantácie.

Mycophenolate mofetil Teva sa zvyčajne užíva nasledovne:

#### **Transplantácia obličiek**

##### Dospelí

Prvá dávka lieku vám bude podaná v priebehu 72 hodín po transplantácii. Odporúčaná denná dávka je 8 kapsúl (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 4 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer.

##### Deti a dospievajúci (vo veku 2 až 18 rokov)

Podávaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa. Váš lekár rozhodne o najvhodnejšej dávke v závislosti od veľkosti povrchu tela (výšky a hmotnosti). Odporúčaná dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne.

#### **Transplantácia srdca**

##### Dospelí

Prvá dávka lieku vám bude podaná v priebehu 5 dní po transplantácii. Odporúčaná denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 6 kapsúl ráno a 6 kapsúl večer.

##### Deti

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku Mycophenolate mofetil Teva u detí po transplantácii srdca.

## Transplantácia pečene

### Dospelí

Prvá dávka lieku Mycophenolate mofetil Teva na vnútorné použitie vám bude podaná v priebehu 4 dní po transplantácii a keď budete schopný prehltnúť lieky. Odporúčaná denná dávka je 12 kapsúl (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 6 kapsúl ráno a 6 kapsúl večer.

### Deti

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku Mycophenolate mofetil Teva u detí po transplantácii pečene.

### **Spôsob a cesta podávania**

Kapsuly prehltnite celé, zapite pohárom vody. Môžete ich užiť s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly nelámate alebo nedrvte a neužívajte kapsuly, ktoré boli zlomením otvorené alebo rozštiepené. Chráňte sa pred kontaktom s práškom, ktorý sa vysype z poškodenej kapsuly. Ak sa vám kapsula náhodne otvorila, mydlom a vodou umyte prášok z pokožky. Ak sa vám prášok dostane do očí alebo úst, dôkladne si ich vypláchnite pitnou vodou.

Liečba bude pokračovať dovtedy, kým je potrebná imunosupresia na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

### **Ak užíjete viac lieku Mycophenolate mofetil Teva, ako máte**

Je dôležité neužiť príliš veľa kapsúl. Ak ste prehltnúli viac kapsúl ako vám bolo povedané, že máte užiť alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnúlo nejakú kapsulu, okamžite vyhľadajte lekára alebo choďte priamo do nemocnice.

### **Ak zabudnete užiť Mycophenolate mofetil Teva**

Ak zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete a potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Mycophenolate mofetil Teva**

Neprestávajúce užívať Mycophenolate mofetil Teva, ak sa cítite lepšie. Je dôležité užívať liek tak dlho, ako vám doktor povedal. Ukončenie liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva môže spôsobiť zvýšenie možnosti odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu. Liek nesmiete prestať užívať, až kým vám ho lekár nevyšadí.

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 neprejavujú u každého.

**Ak spozorujete niektoré z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi – môžete potrebovať súrnu medicínsku liečbu:**

- ak máte prejavy infekcie ako je horúčka alebo bolesť hrdla,
- ak máte neočakávané podliatiny alebo krvácanie,
- ak máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla spojené s ťažkosťami s dýchaním – môžete mať závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém),
- ak máte čiernu alebo krvavú stolicu alebo ak vraciate krv alebo tmavé častice, ktoré vyzerajú ako kávová usadenina. Môžu to byť prejavy krvácania do žalúdka alebo čriev.

Frekvencia niektorých vedľajších účinkov závisí od transplantovaného orgánu, t.j. niektoré vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať častejšie alebo menej často v závislosti od toho, či sa tento liek užíva na to, aby sa zabránilo telu odmietnuť transplantované srdce alebo transplantovanú obličku. Kvôli prehľadnosti je každý vedľajší účinok uvedený vždy v rámci jeho najvyššej frekvencie výskytu.

### Ďalšie vedľajšie účinky

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)*

- bakteriálne, vírusové a/alebo plesňové infekcie,
- závažná infekcia, ktorá môže postihnúť celé telo,
- zníženie počtu bielych krviniek, krvných doštičiek alebo červených krviniek, ktoré môže viesť k zvýšeniu rizika vzniku infekcie, podliatin, krvácania, dýchavičnosti a slabosti,
- podkožné krvácanie,
- zvýšenie počtu bielych krviniek,
- príliš veľa kyseliny v tele,
- vysoká hladina cholesterolu a/alebo tukov v krvi,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- vysoká hladina draslíka v krvi, nízka hladina draslíka, horčíka, vápnika a/alebo fosfátu v krvi,
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, dna,
- pocit nepokoja, abnormálne myšlienky, vnímanie a úrovne povedomia, depresia, pocit úzkosti, problémy so spaním,
- zvýšené napätie svalov, trasenie, ospalosť, pocit závratu, bolesť hlavy, brnenie, pichanie alebo necitlivosť,
- rýchlejšie búšenie srdca,
- nízky/vysoký krvný tlak rozšírenie krvných ciev
- nahromadenie tekutín v pľúcach, dýchavičnosť, kašeľ,
- nafúknuté brucho,
- vracanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť,
- zápcha, poruchy trávenia, vetry (plynatosť),
- znížená chuť do jedla,
- zmeny rôznych laboratórnych parametrov,
- zápal pečene, žltnutie kože a očných bielkov,
- výrastky na koži, vyrážky, akné,
- svalová slabosť,
- bolesť kĺbov,
- problémy s obličkami,
- krv v moči,
- horúčka, pocit chladu, bolesť, pocit slabosti a mdloby,
- zadržiavanie tekutín v tele,
- časť vnútorného orgánu alebo tkaniva vydutá cez slabé miesto v brušných svaloch,
- bolesť svalov, bolesť šije a chrbta.

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)*

- rakovina kože, nerakovinové bujnenie kože,
- abnormálny a nadmerný rast tkaniva,
- zníženie počtu všetkých krviniek,
- benígne zväčšenie lymfatických uzlín, zápalové zmeny kože (pseudolymfóm),
- pokles telesnej hmotnosti,
- abnormálne myslenie,
- záchvat,
- narušenie vnímania chuti,
- krvná zrazenina, ktorá sa vytvorí v žile,

- zápal tkaniva, ktoré vystieľa vnútornú stenu brucha a pokrýva väčšinu brušných orgánov,
- upchatie čriev,
- zápal hrubého čreva, ktorý spôsobuje bolesť brucha alebo hnačku (niekedy spôsobenú cytomegalovírusom), vred úst a/alebo žalúdka a/alebo dvanástnika, zápal žalúdka, pažeráka a/alebo ústnej dutiny a pier,
- grganie,
- vypadávanie vlasov,
- pocit choroby,
- nadmerný rast tkaniva ďasien,
- zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý spôsobuje silnú bolesť brucha a chrbta.

*Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 ľudí)*

- protozoálne infekcie,
- novotvorba lymfatického tkaniva vrátane malígnych nádorov,
- nedostatočná tvorba červených krviniek,
- závažné ochorenia kostnej drene,
- nahromadenie lymfatickej tekutiny v tele,
- dýchavičnosť, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiectáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojím lekárom.
- zníženie množstva protilátok v krvi,
- závažné zníženie počtu niektorých bielych krviniek (možnými príznakmi sú horúčka, bolesť hrdla, časté infekcie) (agranulocytóza).

*Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)*

- zmeny vo vnútornej stene tenkého čreva (atrofia črevných klkov),
- závažný zápal blany, ktorá pokrýva mozog a miechu,
- závažný zápal srdca a jeho chlopní,
- bakteriálne infekcie, ktoré zvyčajne vedú k závažnému ochoreniu pľúc (tuberkulóza, atypická mykobakteriálna infekcia),
- závažné ochorenie obličiek (nefropatia súvisiaca s vírusom BK),
- závažné ochorenie centrálného nervového systému (progresívna multifokálna leukoencefalopatia súvisiaca s vírusom JC),
- zníženie počtu určitých bielych krviniek (neutropénia),
- zmena tvaru určitých bielych krviniek.

Neprestaňte užívať váš liek, kým sa v prvom rade neporozprávate so svojím lekárom.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Mycophenolate mofetil Teva**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po 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 Mycophenolate mofetil Teva obsahuje

- Liečivo je mofetilmykofanolát.  
Každá kapsula obsahuje 250 mg mofetilmykofenolátu.
- Ďalšie zložky sú:  
Obsah kapsuly  
predželatínovaný kukuričný škrob  
povidón K-30  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
Obaly kapsuly  
*Obal*  
indigokarmín (E132)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
*Jadro*  
Červený oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)  
Želatína  
Čierny atrament obsahuje: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol a hydroxid draselný

### Ako vyzerá Mycophenolate mofetil Teva a obsah balenia

Tvrde kapsuly

Jadro: karamelové nepriehľadné, vytlačené „250“ axiálne čiernym atramentom

Obal: svetlomodrý nepriehľadný, vytlačené „M“ axiálne čiernym atramentom

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v PVC/PVdC-hliníkových blistroch, vo veľkostiach balení po 100 alebo 300 alebo 100 x 1 kapsúl na škatuľu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

#### Výrobcovia

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
4042 Debrecen  
Maďarsko

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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**

### **Mycophenolate mofetil Teva 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. 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 Mycophenolate mofetil Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mycophenolate mofetil Teva
3. Ako užívať Mycophenolate mofetil Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mycophenolate mofetil Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Mycophenolate mofetil Teva a na čo sa používa**

Mycophenolate mofetil Teva je liek na potlačenie obranyschopnosti organizmu (imunosupresívum).

Liečivo v tomto lieku sa nazýva mofetilmykofenolát.

Mycophenolate mofetil Teva tablety sa užívajú na prevenciu odvrhnutia transplantovaných obličiek, srdca alebo pečene vašim organizmom. Užíva sa spolu s inými liekmi s podobnou funkciou (napr. cyklosporín a kortikosteroidy).

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mycophenolate mofetil Teva**

##### **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 riadte sa pokynmi. Ak týmto pokynom úplne nerozumiете, 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, antikoncepcia a dojčenie“.

##### **Neužívajte Mycophenolate mofetil Teva**

- ak ste alergický na mofetilmykofenolát, kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, ktorá môže byť tehotná a nepotvrдили ste negatívny výsledok tehotenského testu, 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 lieku Mycophenolate mofetil Teva sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete liečbu liekom Mycophenolate mofetil Teva, 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 dojem, že máte infekciu (napr. horúčku, bolesť hrdla), neočakávané modriny a/alebo krvácanie.
- ak máte alebo ste mali v minulosti problémy s tráviacim traktom, napr. žalúdočné vredy.
- ak plánujete otehotnieť, alebo ak otehotníte, keď vy alebo váš partner užívate Mycophenolate mofetil Teva.
- ak máte dedičný deficit (nedostatok) enzýmu označovaný ako Leschov-Nyhanov syndróm alebo Kelleyov-Seegmillerov syndróm.

Mycophenolate mofetil Teva znižuje obranyschopnosť vášho organizmu. Dôsledkom toho je zvýšené riziko vzniku rakoviny kože. Preto musíte obmedzovať vystavovanie vašej kože slnečnému svetlu a ultrafialovému (UV) žiareniu nosením vhodného ochranného oblečenia a používaním opaľovacích krémov s vysokým ochranným faktorom.

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

### **Deti a dospelí**

Mycophenolate mofetil Teva sa užíva u detí a dospelých (vo veku 2 až 18 rokov) na prevenciu odvrhnutia transplantovaných obličiek organizmom.

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie užívať u detí a dospelých (vo veku 2 až 18 rokov) k transplantácii srdca a pečene.

Mycophenolate mofetil Teva sa nesmie užívať vôbec u detí mladších 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 Mycophenolate mofetil Teva**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Keď odpoviete na ktorúkoľvek z nasledujúcich otázok „áno“, porozprávajte sa so svojim lekárom pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva:

- Užívate lieky obsahujúce:
  - azatioprin alebo iné imunosupresíva (ktoré sa niekedy podávajú pacientom po transplantácii),
  - cholestyramín (používaný na liečbu pacientov s vysokou hladinou cholesterolu v krvi),
  - rifampicín (antibiotikum),
  - antacidá alebo inhibítory protónovej pumpy (používané na problémy, ako je porucha trávenia, vyvolané kyselinou vo vašom žalúdku),
  - viazače fosfátov (používajú sa u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek na zníženie absorpcie fosfátu),
  - antibiotiká – používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
  - isavuconazol – používaný na liečbu plesňových infekcií,
  - telmisartan – používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,

- alebo iné lieky (vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis), o ktorých váš lekár nevie?
- Máte dostať vakcínu (živú vakcínu)? Váš lekár vám povie, čo je indikované pre vás.

## **Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie**

### **Antikoncepcia u žien, ktoré užívajú Mycophenolate mofetil Teva**

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte s liekom Mycophenolate mofetil Teva používať účinnú metódu antikoncepcie. A to:

- pred začiatkom liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva,
- počas celej liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva,
- po dobu 6 týždňov po ukončení užívania lieku Mycophenolate mofetil Teva.

Porozprávajte sa so svojím 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 ako je to možné, ak si myslíte, že zlyhala antikoncepcia alebo ste si zabudli zobrať 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 Mycophenolate mofetil Teva**

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 lieku Mycophenolate mofetil Teva.

Ak plánujete mať dieťa, porozprávajte sa so svojím 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 svojím 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;
- vám vynechala alebo si myslíte, že vám vynechala menštruácia 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 lieku Mycophenolate mofetil Teva, 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 Mycophenolate mofetil Teva. Je to preto, lebo malé množstvá lieku môžu prechádzať do materského mlieka.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

#### **Mycophenolate mofetil Teva obsahuje sodík**

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

### **3. Ako užívať Mycophenolate mofetil Teva**

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

Vašu liečbu začne a bude sledovať lekár, ktorý je odborníkom na transplantácie.

Mycophenolate mofetil Teva sa zvyčajne užíva nasledovne:

#### **Transplantácia obličiek**

##### Dospelí

Prvá dávka lieku vám bude podaná v priebehu 72 hodín po transplantácii. Odporúčaná denná dávka je 4 tablety (2 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 2 tablety ráno a 2 tablety večer.

##### Deti a dospievajúci (vo veku 2 až 18 rokov)

Podaná dávka sa mení v závislosti od veľkosti dieťaťa. O najvhodnejšej dávke rozhodne podľa veľkosti povrchu tela (výšky a hmotnosti) váš lekár. Odporúčaná dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne.

#### **Transplantácia srdca**

##### Dospelí

Prvá dávka lieku vám bude podaná v priebehu 5 dní po transplantácii. Odporúčaná denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

##### Deti

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku Mycophenolate mofetil Teva u detí po transplantácii srdca.

#### **Transplantácia pečene**

##### Dospelí

Prvá dávka lieku Mycophenolate mofetil Teva na vnútorné použitie vám bude podaná v priebehu 4 dní po transplantácii a keď budete schopný prehltať lieky. Odporúčaná denná dávka je 6 tabliet (3 g liečiva), ktoré sa užívajú v 2 oddelených dávkach. Znamená to, že užíjete 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

### Deti

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku Mycophenolate mofetil Teva u detí po transplantácii pečene.

### **Spôsob a cesta podávania**

Tablety prehltnite celé, zapite pohárom vody. Môžete ich užiť s jedlom alebo bez jedla. Tablety nelámate alebo nedrvte.

Liečba bude pokračovať dovtedy, kým je potrebná imunosupresia na zabránenie odmietnutia vášho transplantovaného orgánu.

### **Ak užíjete viac lieku Mycophenolate mofetil Teva, ako máte**

Je dôležité neužiť príliš veľa tabliet. Ak ste prehltnúli viac tabliet ako vám bolo povedané, že máte užiť alebo ak si myslíte, že dieťa prehltnulo nejakú tabletu, okamžite vyhľadajte lekára alebo choďte priamo do nemocnice.

### **Ak zabudnete užiť Mycophenolate mofetil Teva**

Ak zabudnete užiť svoj liek, užite ho akonáhle si naň spomeniete a potom pokračujte v jeho užívaní v zvyčajných intervaloch.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Mycophenolate mofetil Teva**

Neprestávajte užívať Mycophenolate mofetil Teva, ak sa cítite lepšie. Je dôležité užívať liek tak dlho ako vám doktor povedal. Ukončenie liečby liekom Mycophenolate mofetil Teva môže spôsobiť zvýšenie možnosti odvrhnutia vášho transplantovaného orgánu. Liek nesmiete prestať užívať, až kým vám ho lekár nevysadí.

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 neprejavujú u každého.

**Ak spozorujete niektoré z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi – môžete potrebovať súrnu medicínsku liečbu:**

- ak máte prejavy infekcie ako je horúčka alebo bolesť hrdla,
- ak máte neočakávané podliatiny alebo krvácanie,
- ak máte vyrážku, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla spojené s ťažkosťami s dýchaním – môžete mať závažnú alergickú reakciu na liek (ako je anafylaxia, angioedém),
- ak máte čiernu alebo krvavú stolicu alebo ak vraciate krv alebo tmavé častice, ktoré vyzerajú ako kávová usadenina. Môžu to byť prejavy krvácania do žalúdka alebo čriev.

Frekvencia niektorých vedľajších účinkov závisí od transplantovaného orgánu, t.j. niektoré vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať častejšie alebo menej často v závislosti od toho, či sa tento liek užíva na to, aby sa zabránilo telu odmietnuť transplantované srdce alebo transplantovanú obličku. Kvôli prehľadnosti je každý vedľajší účinok uvedený vždy v rámci jeho najvyššej frekvencie výskytu.

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)*

- bakteriálne, vírusové a/alebo plesňové infekcie,
- závažná infekcia, ktorá môže postihnúť celé telo,
- zníženie počtu bielych krviniek, krvných doštičiek alebo červených krviniek, ktoré môže viesť k zvýšeniu rizika vzniku infekcie, podliatin, krvácania, dýchavičnosti a slabosti,
- podkožné krvácanie,
- zvýšenie počtu bielych krviniek,
- príliš veľa kyseliny v tele,
- vysoká hladina cholesterolu a/alebo tukov v krvi,
- vysoká hladina cukru v krvi,
- vysoká hladina draslíka v krvi, nízka hladina draslíka, horčíka, vápnika a/alebo fosfátu v krvi,
- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi, dna,
- pocit nepokoja, abnormálne myšlienky, vnímanie a úrovne povedomia, depresia, pocit úzkosti, problémy so spaním,
- zvýšené napätie svalov, trasenie, ospalosť, pocit závratu, bolesť hlavy, brnenie, pichanie alebo necitlivosť,
- rýchlejšie búšenie srdca,
- nízky/vysoký krvný tlak rozšírenie krvných ciev
- nahromadenie tekutín v pľúcach, dýchavičnosť, kašeľ,
- nafúknuté brucho,
- vracanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť,
- zápcha, poruchy trávenia, vetry (plynatosť),
- znížená chuť do jedla,
- zmeny rôznych laboratórnych parametrov,
- zápal pečene, žltnutie kože a očných bielkov,
- výrastky na koži, vyrážky, akné,
- svalová slabosť,
- bolesť kĺbov,
- problémy s obličkami,
- krv v moči,
- horúčka, pocit chladu, bolesť, pocit slabosti a mdloby,
- zadržiavanie tekutín v tele,
- časť vnútorného orgánu alebo tkaniva vydutá cez slabé miesto v brušných svaloch,
- bolesť svalov, bolesť šije a chrbta.

*Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)*

- rakovina kože, nerakovinové bujnenie kože,
- abnormálny a nadmerný rast tkaniva,
- zníženie počtu všetkých krviniek,
- benígne zväčšenie lymfatických uzlín, zápalové zmeny kože (pseudolymfóm),
- pokles telesnej hmotnosti,
- abnormálne myslenie,
- záchvat,
- narušenie vnímania chuti,
- krvná zrazenina, ktorá sa vytvorí v žile,
- zápal tkaniva, ktoré vystieľa vnútornú stenu brucha a pokrýva väčšinu brušných orgánov,
- upchatie čriev,
- zápal hrubého čreva, ktorý spôsobuje bolesť brucha alebo hnačku (niekedy spôsobenú cytomegalovírusom), vred úst a/alebo žalúdka a/alebo dvanástnika, zápal žalúdka, pažeráka a/alebo ústnej dutiny a pier,
- grganie,

- vypadávanie vlasov,
- pocit choroby,
- nadmerný rast tkaniva ďasien,
- zápal podžalúdkovej žľazy, ktorý spôsobuje silnú bolesť brucha a chrbta.

*Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 z 100 ľudí)*

- protozoálne infekcie,
- novotvorba lymfatického tkaniva vrátane malígnych nádorov,
- nedostatočná tvorba červených krviniek,
- závažné ochorenia kostnej drene,
- nahromadenie lymfatickej tekutiny v tele,
- dýchavičnosť, kašeľ, ktoré môžu byť spôsobené bronchiectáziami (stav, pri ktorom sú priedušky nezvyčajne rozšírené) alebo pľúcnou fibrózou (zjazvenie pľúcneho tkaniva). Ak u vás vznikne pretrvávajúci kašeľ alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.
- zníženie množstva protilátok v krvi,
- závažné zníženie počtu niektorých bielych krviniek (možnými príznakmi sú horúčka, bolesť hrdla, časté infekcie) (agranulocytóza).

*Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)*

- zmeny vo vnútornej stene tenkého čreva (atrofia črevných klkov),
- závažný zápal blany, ktorá pokrýva mozog a miechu,
- závažný zápal srdca a jeho chlopní,
- bakteriálne infekcie, ktoré zvyčajne vedú k závažnému ochoreniu pľúc (tuberkulóza, atypická mykobakteriálna infekcia),
- závažné ochorenie obličiek (nefropatia súvisiaca s vírusom BK),
- závažné ochorenie centrálného nervového systému (progresívna multifokálna leukoencefalopatia súvisiaca s vírusom JC),
- zníženie počtu určitých bielych krviniek (neutropénia),
- zmena tvaru určitých bielych krviniek.

Neprestaňte užívať váš liek, kým sa v prvom rade neporozprávate so svojim lekárom.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

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

## **5. Ako uchovávať Mycophenolate mofetil Teva**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po 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 Mycophenolate mofetil Teva obsahuje**

- Liečivo je mofetilmykofenolát.  
Každá tableta obsahuje 500 mg mofetilmykofenolátu
- Ďalšie zložky sú:

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
povidón K-30  
stearát horečnatý  
sodná soľ kroskarmelózy

#### Obal tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (PEG 400)  
mastenec  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **Ako vyzerá Mycophenolate mofetil Teva a obsah balenia**

Filmom obalené tablety

Bledofialová oválna filmom obalená tableta, s označením „M500“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmom obalené tablety sú dostupné v PVC/PVdC-hliníkových blistroch, vo veľkostiach balení po 50 alebo 150 alebo 50 x 1 tabliet na škatuľu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

#### **Výrobcovia**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
4042 Debrecen  
Maďarsko

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

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



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

**Τάτο 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 aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o vylučovaní kyseliny mykofenolovej do ľudského mlieka z literatúry, výbor PRAC považuje vylučovanie kyseliny mykofenolovej do ľudského mlieka za minimálne opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovú sa majú upraviť zodpovedajúcim spôsobom.

Po preskúmaní odporúčania PRAC, výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## **Dôvody zmeny podmienok 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 rozhodnutí o registrácii.