

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Myclausen 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bele okrogle filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Myclausen je indicirano v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

Odmerjanje

Uporaba pri presaditvi ledvic

Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Pediatrični bolniki stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m^2 , peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Tablete lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je večja od $1,5 \text{ m}^2$, v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike vključno z resnostjo neželenega učinka.

Pediatrični bolniki mlajši od 2 let

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o priporočenem odmerjanju, zato uporaba zdravila Myclausen v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba pri presaditvi srca

Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrični bolniki

Za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri presaditvi jeter

Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko, takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila Myclausen. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrični bolniki

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri posebnih populacijah

Starejši bolniki

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

Ledvična okvara

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

Huda jetrna okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatki niso znani.

Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Myclausen ni potrebno. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno. Podatki o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka niso znani.

Pediatrični populacija

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, se Myclausen tablet ne sme zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo Myclausen (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenja z zdravilom Myclausen ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne

zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Myclausen, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Myclausen, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8).

Takšne okužbe vključujejo reaktivacijo latentnega virusa, na primer reaktivacijo hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, ki jih povzročijo poliomavirusi (nefropatija, povezana z virusom BK, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), povezana z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali hepatitisa C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so bili zdravljeni z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Mofetilmikofenolata v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila Mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolata in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo Mofetilmikofenolata v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila Mofetilmikofenolata za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

Krvne in imunske bolezni

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Myclausen, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila Myclausen, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Myclausen moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$),

moramo zdravljenje z zdravilom Myclausen prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Myclausen. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom Myclausen lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Myclausen, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Myclausen, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, so opazili povečano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah zato dajemo zdravilo Myclausen zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Mofetilmikofenolat je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila Myclausen zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Medsebojno delovanje

Pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila Myclausen (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila Myclausen in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom še niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45–49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23–27 %). Zato je zdravilo Myclausen med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za

preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom Myclausen. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, da se izognemo nosečnosti med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciclovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

Antacidi in zaviralci protonske črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonske črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom mofetilmikofenolata, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo mofetilmikofenolata in zaviralce protonske črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo mofetilmikofenolata in niso jemali zaviralcev protonske črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo mofetilmikofenolata sočasno uporabljeno z

magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila mofetilmikofenolata in zaviralcev protonske črpalke.

Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Myclausen.

Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila Myclausen je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila Myclausen zmanjšana.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo β -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

Ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila Myclausen ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Myclausen potrebna previdnost.

Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ($AUC_{0-\infty}$) za 35 %.

Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo Myclausen in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 5.2).

Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje mofetilmikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ($AUC_{0-12\text{ h}}$) za 18 % do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila Myclausen za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje C_{max} mikofenolne kisline za 30 % in $AUC_{0-12\text{ h}}$ mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo Myclausen vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, sprememba AUC in C_{max} mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Nosečnost

Zdravilo Myclausen je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myclausen opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8–10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literarnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom Myclausen v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),,
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,

- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih, je zdravilo Myclausen pri doječih materah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močan teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mofetilmikofenolat ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Mofetilmikofenolat lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %),

levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalciemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
Psihiatrične motnje			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
Srčne bolezni			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Žilne bolezni			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
Bolezni prebavil			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema			

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni sečil			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih

prejemali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitvev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejemajo mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni. Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosuprimiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z mofetilmikofenolatom, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanah splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju; glejte poglavje 4.6.

Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejemali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so izkušeni v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom

in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiya, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bili podobni kot pri neželenih učinkih, opaženih pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema mofetilmikofenolat kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila Myclausen prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je holestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti.

Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-

celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presistemske presnove v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97 % vezana na plazemske albumine. V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo C_{max} kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnove z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (diareja, levkopenija).

Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo.

Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec

mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo mofetilmikofenolata uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

Posebne populacije

Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m²) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC_{0-12 ur} mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC_{0-12 ur} mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilaganje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno.

Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek pa se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden

(0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov mofetilmikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glej poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablet

mikrokristalna celuloza
povidon (K-30)
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablet

polivinilalkohol (delno hidroliziran)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3000
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-aluminijasti pretisni omot vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.

Vsaka škatla vsebuje 50 ali 150 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/647/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 7. oktober 2010
Datum zadnje revizije besedila: 27. maj 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Myclausen 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka trda kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

podolgovate, bele kapsule

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Myclausen je indicirano v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

Odmerjanje

Uporaba pri presaditvi ledvic

Odrasli

Peroralno dajanje zdravila Myclausen je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Pediatrični bolniki stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m^2 , peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Kapsule lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je najmanj $1,25 \text{ m}^2$. Bolnikom s telesno površino med $1,25$ in $1,5 \text{ m}^2$ predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s telesno površino nad $1,5 \text{ m}^2$ predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

Pediatrični bolniki mlajši od 2 let

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o priporočenem odmerjanju, zato uporaba zdravila Myclausen v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba pri presaditvi srca

Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrični bolniki

Za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri presaditvi jeter

Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko, takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila Myclausen. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrični bolniki

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri posebnih bolnikih

Starejši bolniki

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za starejše bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

Ledvična okvara

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m²) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

Huda jetrna okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatki niso znani.

Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Myclausen ni potrebno. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno. Podatki o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka niso znani.

Pediatrični bolniki

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokovanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, kapsul ne smemo odpreti ali drobiti, da se izognemo vdihavanju ali neposrednemu stiku praška v kapsulah s kožo ali sluznico. Če pride do stika s praškom, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom, oči izpiramo le z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na zdravilo Myclausen (glejte poglavje 4.8).

- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenja z zdravilom Myclausen ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Myclausen ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Myclausen, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Myclausen, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8).

Takšne okužbe vključujejo reaktivacijo latentnega virusa, na primer reaktivacijo hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, ki jih povzročijo poliomavirusi (nefropatija, povezana z virusom BK, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), povezana z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali hepatitisa C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so bili zdravljeni z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Mofetilmikofenolata v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi zdravila Mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolata in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli zdravilo Mofetilmikofenolata v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava zdravila Mofetilmikofenolata za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Myclausen, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko

posledica jemanja zdravila Myclausen, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Myclausen moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), moramo zdravljenje z zdravilom Myclausen prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Myclausen. Pri bolnikih s presadki se za zmanjšanje tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom Myclausen lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Myclausen, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Myclausen, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, so opazili povečano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah dajemo zdravilo Myclausen zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Mofetilmikofenolat je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila Myclausen zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Medsebojno delovanje

Pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost zdravila Myclausen (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila Myclausen in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom še niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45–49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23–27 %). Zato je zdravilo Myclausen med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom Myclausen. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, da se izognemo nosečnosti med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciclovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

Antacidi in zaviralci protonske črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksoidi, in zaviralcev protonske črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom mofetilmikofenolata, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev

izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo mofetilmikofenolata in zaviralce protonske črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo mofetilmikofenolata in niso jemali zaviralcev protonske črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo mofetilmikofenolata sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila mofetilmikofenolata in zaviralcev protonske črpalke.

Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Myclausen.

Holestiramin

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in zdravila Myclausen je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost zdravila Myclausen zmanjšana.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom A prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30–50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo β -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

Ciprofloksacin ali amoksisilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila Myclausen ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Myclausen potrebna previdnost.

Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ($AUC_{0-\infty}$) za 35 %.

Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrtnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo Myclausen in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 5.2).

Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje mofetilmikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ($AUC_{0-12\text{ h}}$) za 18 % do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila Myclausen za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje C_{\max} mikofenolne kisline za 30 % in $AUC_{0-12\text{ h}}$ mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrtnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo Myclausen vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, sprememba AUC in C_{\max} mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Nosečnost

Zdravilo Myclausen je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myclausen opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti, z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test mora biti opravljen 8–10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8–10 dni (zaradi časovnih omejitev organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z zdravilom Myclausen v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),

- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih, je zdravilo Myclausen pri doječih materah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močan teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mofetilmikofenolat ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Mofetilmikofenolat lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalciemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
Psihiatrične motnje			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
Srčne bolezni			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Žilne bolezni			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
plevralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
Bolezni prebavil			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni sečil			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Malignosti

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitve (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejmejo mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni. Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosuprimiranih bolnikih, kot so ti, ki prejmejo mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z mofetilmikofenolatom, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotskim edemom in anafilaktično reakcijo.

Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju; glejte poglavje 4.6.

Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so dobivali mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatом in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiја, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bili podobni kot pri neželenih učinkih, opaženih pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

Starejši bolniki

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejemaјо mofetilmikofenolat kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila Myclausen prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni,

nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti. Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4⁺ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presistemske presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrtnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97 % vezana na plazemske albumine. V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo C_{max} kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (diareja, levkopenija).

Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo.

Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP - *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 - *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1 - *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je zdravilo mofetilmikofenolata uporabljeno sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

Posebne populacije

Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m²) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC_{0-12 ur} mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC_{0-12 ur} mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov zdravila Myclausen ni potrebno.

Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek pa se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

Starejši bolniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih

(starih 65 let ali več) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov mofetilmikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glej poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro kapsul

predgelirani škrob (koruzni)
premrežen natrijev karmelozat
povidon (K-30)
magnezijev stearat

Obloga kapsul

želatina
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-aluminijasti pretisni omot vsebuje 10 trdih kapsul.

Vsaka škatla vsebuje 100 ali 300 trdih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/647/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 7. oktober 2010
Datum zadnje revizije besedila: 27. maj 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

- Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet se mora z nacionalnim organom, pristojnim za zdravila, dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa in vprašalnika o spremljanju nosečnosti, vključno s komunikacijskim medijem, načinom distribucije in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zagotoviti, da bi se zdravstveni delavci in bolniki zavedali teratogenosti in mutagenosti, potrebe po testih nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myclausen, zahteve po kontracepciji za bolnike in bolnice ter da bi vedeli, kaj storiti v primeru zanositve med zdravljenjem z zdravilom Myclausen.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Myclausen na tržišču, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Myclausen, prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- izobraževalno gradivo za bolnike.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Gradivo za bolnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike.

Izobraževalna gradiva morajo biti implementirana v štirih mesecih po zaključku tega postopka. Vsebujejo naj naslednje ključne elemente:

Pripraviti je treba poseben vodnik za zdravstvene delavce in poseben vodnik za bolnike. Pri slednjem mora biti besedilo ločeno za bolnike in bolnice. Vodnika morata pokrivati naslednja področja:

- uvod v obeh vodnikih bo informiral bralca, da je namen vodnika pojasniti, da se je treba izogibati izpostavljenosti ploda in kako kar najbolj zmanjšati tveganje za prirojene okvare in spontani splav, povezane z uporabo mofetilmikofenolata. Razložil bo, da kljub pomembnosti vodnika ta ne vsebuje vseh podatkov o mofetilmikofenolatu in da je zato treba natančno prebrati tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (za zdravstvene delavce) in navodilo za uporabo (za bolnike), ki sta priložena.

- ozadje teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata pri ljudeh
To poglavje bo vsebovalo pomembne informacije o teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata. Opisane bodo podrobnosti o naravi in velikosti tveganja v skladu s podatki v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Informacije v tem poglavju bodo olajšale pravilno razumevanje tveganja in utemeljile vzroke za upoštevanje ukrepov za preprečitev zanositve. V vodnikih mora biti prav tako omenjeno, da bolniki ne smejo dati tega zdravila drugim osebam.

- svetovanje bolnikom
To poglavje bo poudarilo pomembnost temeljitega, poučnega in stalnega pogovora med bolnikom in zdravstvenim delavcem o tveganju uporabe mofetilmikofenolata med nosečnostjo in ustreznih strategijah za njegovo zmanjševanje, vključno z drugimi možnostmi zdravljenja, če so primerne. Poudarjeno bo, da je nosečnost nujno načrtovati.

- nujnost izogibanja izpostavljenosti ploda
Opisane bodo zahteve za kontracepcijo za bolnike in bolnice v rodni dobi pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, zahteve za kontracepcijo za spolno aktivne bolnike (vključno z vazektomiziranimi) in bolnice v rodni dobi ter potrebo po kontracepciji pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, vključno s podrobnostmi o času, ko je treba kontracepcijo uporabljati še po zaključku zdravljenja.

Dodatno morajo biti v besedilu za bolnice pojasnjene zahteve po testiranju nosečnosti pred in med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom, vključno z nasveti za dva negativna testa nosečnosti pred začetkom zdravljenja in pomembnostjo časovne razporeditve teh testov. Pojasnjena bo tudi potreba po nadaljnjih testiranjih nosečnosti med zdravljenjem.

- Nasvet, naj bolniki in bolnice ne darujejo krvi med zdravljenjem in še najmanj 6 tednov po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Bolniki prav tako ne smejo darovati semena med zdravljenjem in 90 dni po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom.

- Nasvet o postopku, če se nosečnost pojavi (ali sumi nanjo) med ali kmalu po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Bolnice bodo obveščene, da ne smejo prenehati z jemanjem mofetilmikofenolata, ampak da morajo nemudoma obvestiti zdravnika. Razloženo bo, da bo v pogovoru med zdravnikom in bolnico določeno pravilno soslednje dogodkov glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem za posamezen primer.

Dodatno se je treba z nacionalnim organom, pristojnim za zdravila, dogovoriti o vprašalniku o spremljanju nosečnosti, ki bo vseboval podrobnosti o izpostavitvi med nosečnostjo, času in odmerku, trajanju zdravljenja pred in med nosečnostjo, sočasno uporabljenih zdravilih, znanih tveganjih za teratogenost in vsemi podrobnostmi o kongenitalnih malformacijah. Vprašalnik je treba implementirati v štirih mesecih od zaključka tega postopka.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Myclausen 500 mg filmsko obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Filmsko obložene tablete Myclausen je treba uporabljati previdno.
Tablet ne lomite in jih ne drobite.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/647/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Myclausen 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]

SN: {številka} [serijska številka]

NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Myclausen 500 mg filmsko obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

150 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Filmsko obložene tablete Myclausen je treba uporabljati previdno.
Tablet ne lomite in jih ne drobite.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/647/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Myclausen 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]

SN: {številka} [serijska številka]

NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Myclausen 500 mg filmsko obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Passauer Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Myclausen 250 mg trdih kapsul
mofetilmikofenolat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul
300 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Myclausen kapsule je treba uporabljati previdno.
Ne odpirajte ali drobite kapsul, ne vdihujte prahu, ki je v kapsulah in ne dovolite, da pride prah v stik s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/647/003 (100 trdih kapsul)
EU/1/10/647/004 (300 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Myclausen 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Myclausen 250 mg trdih kapsul
mofetilmikofenolat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Passauer Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Myclausen 500 mg filmsko obložene tablete mofetilmikofenolat

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Myclausen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Myclausen
3. Kako jemati zdravilo Myclausen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Myclausen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Myclausen in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Myclausen vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo Myclausen prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični, srčni ali jetrni.

Zdravilo Myclausen je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Myclausen

OPOZORILO

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte s svojim zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

Ne jemljite zdravila Myclausen

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če karkoli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja

zdravila Myclausen, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Myclausen:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- če imate kakršnekoli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo Myclausen.
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če karkoli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Myclausen.

Učinek sončne svetlobe

Zdravilo Myclausen zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Druga zdravila in zdravilo Myclausen

Obvestite zdravnika ali farmacevta, ali jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta ali zdravili rastlinskega izvora, ker lahko zdravilo Myclausen vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Myclausen.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myclausen, povejte zdravniku ali farmacevtu zlasti, ali jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem (uporabljajo se po presaditveni operaciji),
- holestiramin (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
- rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza),
- antacide ali zaviralce protonske črpalke (uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija),
- fosfatne vezalce (jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri),
- antibiotiki (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb),
- izavukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
- telmisartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Cepiva

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo Myclausen, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen ne smete darovati sperme.

Zdravilo Myclausen skupaj s hrano in pijačo

Jemanje skupaj s hrano in pijačo nima učinka na zdravljenje z zdravilom Myclausen.

Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Myclausen

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Myclausen uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo Myclausen,
- ves čas zdravljenja z zdravilom Myclausen,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila Myclausen.

S svojim zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo Myclausen

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovite metode kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila Myclausen.

Nosečnost

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

Dojenje

Ne jemljite zdravila Myclausen, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Myclausen ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Myclausen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Myclausen

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Količina ki jo vzamete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

Presaditev ledvic

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 3 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek so 4 tablete (2 g zdravila), ki se jemlje v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 2 tableti zjutraj in 2 tableti zvečer.

Otroci (stari od 2 do 18 let)

- Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka.
- Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na višino in telesno maso otroka (telesna površina, izmerjena v kvadratnih metrih oziroma »m²«). Priporočeni odmerek je 600 mg/m² dvakrat na dan.

Presaditev srca

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 5 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek so 6 tablet (3 g zdravila), ki se jemljejo v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 3 tablete zjutraj in 3 tablete zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila Myclausen pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

Presaditev jeter

Odrasli

- Prvi peroralni odmerek zdravila Myclausen boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste zdravila lahko jemali peroralno.
- Dnevni odmerek so 6 tablet (3 g zdravila), ki se jemljejo v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 3 tablete zjutraj in 3 tablete zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila Myclausen pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

Kako jemati zdravilo Myclausen

- Pogoltnite cele tablete z zadostno količino tekočine.

- Tablet ne smete lomiti ali drobiti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Myclausen, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Myclausen, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Če nekdo drug po nesreči zaužije vaše zdravilo, naj stori enako. S seboj vzemite škatlo zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Myclausen

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Myclausen

Ne prenehajte jemati zdravila Myclausen, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneta grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

Običajne težave

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

Nekatere neželene učinke imajo otroci pogosteje kot odrasli. Ti vključujejo drisko, okužbe ter zmanjšano število belih in rdečih krvnih celic.

Zaščita pred okužbami

Zdravilo Myclausen zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma, in sicer zato, da bi preprečilo zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

Rak limfatičnega sistema in kožni rak

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo Myclausen, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

Glavni neželeni učinki

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki prizadenejo celo telo. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, močno utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepah ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Težave s kožo, kot so:

- akne, okužbe z virusom herpesa simpeksa, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

Težave s sečili, kot so:

- kri v urinu.

Težave s prebavili in usti, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- boleznih prebavil, vključno s krvavitvami,
- boleznih jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

Težave z živčevjem, kot so:

- omotičnost, dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresija, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

Težave s srcem in krvnimi žilami, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, pospešen srčni utrip, razširitev krvnih žil.

Težave z dihali, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, vzrok katerih je lahko bronhiektaza (stanje v katerem so dihalne poti nenormalno razširjene) ali fibroza pljuč (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se s svojim zdravnikom, če pri sebi opazite trdovratni kašelj ali zasoplost,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

Druge težave, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Myclausen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Myclausen

Zdravilna učinkovina je mofetilmikofenolat. Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

Pomožne snovi so:

Jedro tablet:

Mikrokristalna celuloza, povidon (K-30), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat

Obloga tablet:

polivinilalkohol (delno hidroliziran), titanov dioksid (E 171), makrogol 3000, smukec

Izgled zdravila Myclausen in vsebina pakiranja

Bele okrogle filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete Myclausen so pakirane v PVC-aluminijastih pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 tablet. Vsaka škatla vsebuje 50 ali 150 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Nemčija

Izdelovalec

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Myclausen 250 mg trdih kapsul mofetilmikofenolat

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Myclausen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Myclausen
3. Kako jemati zdravilo Myclausen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Myclausen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Myclausen in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Myclausen vsebuje mofetilmikofenolat.

- Spada v skupino zdravil za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilo Myclausen prepreči, da bi vaše telo zavrnilo presadek.

- Presadek je lahko ledvični, srčni ali jetrni.

Zdravilo Myclausen je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili, kot so:

- ciklosporin in kortikosteroidi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Myclausen

OPOZORILO

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte s svojim zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost in dojenje".

Ne jemljite zdravila Myclausen

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če karkoli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila Myclausen, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Za ženske: podrobnosti preberite v poglavju 'Nosečnost, dojenje in plodnost'.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Myclausen:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki,
- če opazite znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- če imate kakršnekoli nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- če ste kdaj imeli težave s prebavili, kot je rana na želodcu,
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo Myclausen.
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Če karkoli izmed naštetega velja za vas (ali ste negotovi), se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Myclausen.

Učinek sončne svetlobe

Zdravilo Myclausen zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma. Posledično obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka. Omejite izpostavljenost sončni svetlobi in UV-žarkom. To storite tako, da:

- uporabljate zaščitna oblačila, ki pokrijejo tudi vašo glavo, vrat, roke in noge,
- uporabljate sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Druga zdravila in zdravilo Myclausen

Obvestite zdravnika ali farmacevta, ali jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta ali zdravili rastlinskega izvora, ker lahko zdravilo Myclausen vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Myclausen.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myclausen, povejte zdravniku ali farmacevtu zlasti, ali jemljete katerokoli izmed naslednjih zdravil:

- azatioprin ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem (uporabljajo se po presaditveni operaciji),
- holestiramin (uporablja se za zdravljenje visokega holesterola),
- rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje okužb, kot je tuberkuloza),
- antacide ali zaviralce protonske črpalke (uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija),
- fosfatne vezalce (jemljejo jih ljudje s kronično ledvično odpovedjo, da zmanjšajo količino fosfatov, ki se absorbirajo v kri),
- antibiotiki (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb),
- izavukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
- telmisartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Cepiva

Če se morate cepiti (z živim cepivom), medtem ko jemljete zdravilo Myclausen, se prej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Vaš zdravnik vam bo svetoval, katera cepiva lahko prejmete.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen ne smete

darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Myclausen ne smete darovati sperme.

Zdravilo Myclausen skupaj s hrano in pijačo

Jemanje skupaj s hrano in pijačo nima učinka na zdravljenje z zdravilom Myclausen.

Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Myclausen

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Myclausen uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, in sicer:

- preden boste začeli jemati zdravilo Myclausen,
- ves čas zdravljenja z zdravilom Myclausen,
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila Myclausen.

S svojim zdravnikom se pogovorite o izbiri kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti. **Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli izmed naslednjega velja za vas:

- ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite);
- so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija);
- so vam z operacijo odstranili maternico (uterus) – histerektomija;
- vaši jajčniki ne delujejo več (prezgodnja okvara jajčnikov, ki jo je potrdil specialist ginekolog);
- ste se rodili z eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice;
- ste otrok ali najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo Myclausen

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovite metode kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila Myclausen.

Nosečnost

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23-27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

Dojenje

Ne jemljite zdravila Myclausen če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Myclausen ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Myclausen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Myclausen

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Količina ki jo vzamete, je odvisna od tipa presadka, ki ga imate. Običajni odmerki so prikazani spodaj. Z zdravljenjem boste nadaljevali toliko časa, kolikor bo potrebno za preprečitev zavrnitve vašega presadka.

Presaditev ledvic

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 3 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek so 8 kapsul (2 g zdravila), ki se jemlje v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 4 kapsule zjutraj in 4 kapsule zvečer.

Otroci (stari od 2 do 18 let)

- Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka.
- Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na višino in telesno maso otroka (telesna površina, izmerjena v kvadratnih metrih oziroma »m²«). Priporočeni odmerek je 600 mg/m² dvakrat na dan.

Presaditev srca

Odrasli

- Prvi odmerek prejmete v 5 dneh po presaditvenem posegu.
- Dnevni odmerek so 12 kapsul (3 g zdravila), ki se jemljejo v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 6 kapsul zjutraj in 6 kapsul zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila Myclausen pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

Presaditev jeter

Odrasli

- Prvi peroralni odmerek zdravila Myclausen boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste zdravila lahko jemali peroralno.
- Dnevni odmerek so 12 kapsul (3 g zdravila), ki se jemljejo v 2 posameznih odmerkih.
- Vzemite 6 kapsul zjutraj in 6 kapsul zvečer.

Otroci

- Podatki o uporabi zdravila Myclausen pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

Kako jemati zdravilo Myclausen

- Pogoltnite cele kapsule s kozarcem vode.
- Ne smete jih lomiti ali drobiti.
- Ne zaužijte kapsul, ki so odprte ali poškodovane.

Bodite previdni, da prašek, ki ga vsebujejo poškodovane kapsule, ne pride v oči ali usta.

- Če se to zgodi, oči sperite z zadostno količino vode.

Bodite previdni, da prašek, ki ga vsebujejo poškodovane kapsule, ne pride v stik s kožo.

- Če se to zgodi, površino temeljito sperite z milom in vodo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Myclausen, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Myclausen, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Če nekdo drug po nesreči zaužije vaše zdravilo, naj stori enako. S seboj vzemite škatlo zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Myclausen

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z jemanjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Myclausen

Ne prenehajte jemati zdravila Myclausen, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, lahko povečate možnost zavrnitve vašega presadka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- imate znake okužbe, kot sta povišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).

Običajne težave

Pogostejše težave so driska, zmanjšano število belih ali rdečih krvničk v krvi, okužbe in bruhanje. Vaš zdravnik bo izvajal redne preiskave krvi, da bo preverjal spremembe v:

- številu krvnih celic ali znake okužb.

Nekatere neželene učinke imajo otroci pogosteje kot odrasli. Ti vključujejo drisko, okužbe ter zmanjšano število belih in rdečih krvnih celic.

Zaščita pred okužbami

Zdravilo Myclausen zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma, in sicer zato, da bi preprečilo zavrnitev presadka. Posledično se vaš organizem ne bo sposoben ubraniti okužb, kot bi se sicer. To pomeni, da se lahko okužite pogosteje kot ponavadi. Pogostejše so okužbe možganov, kože, ust, želodca in črevesja, pljuč ter sečil.

Rak limfatičnega sistema in kožni rak

Kot se lahko zgodi pri bolnikih, ki jemljejo takšno vrsto zdravil (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), se je pri zelo majhnem številu bolnikov, ki so jemali zdravilo Myclausen, pojavil rak limfatičnih tkiv in kože.

Glavni neželeni učinki

Pojavijo se lahko splošni neželeni učinki, ki prizadenejo celo telo. Ti vključujejo resne alergijske reakcije (kot sta anafilaksa, angioedem), povišano telesno temperaturo, močno utrujenost, motnje spanca, bolečine (bolečino v želodcu, bolečino v prsih, bolečino v sklepih ali mišicah), glavobol, gripi podobne simptome in otekline.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:

Težave s kožo, kot so:

- akne, okužbe z virusom herpesa simpeksa, pasasti izpuščaj, rast kože, izguba las, izpuščaj, srbenje.

Težave s sečili, kot so:

- kri v urinu.

Težave s prebavili in usti, kot so:

- otekanje dlesni in razjede v ustih,
- vnetje trebušne slinavke, debelega črevesa ali želodca,
- bolezni prebavil, vključno s krvavitvami,
- bolezni jeter,
- driska, zaprtje, slabost (navzea), dispepsija, izguba teka, napenjanje.

Težave z živčevjem, kot so:

- omotičnost, dremavost ali otopelost,
- tremor, mišični krči, konvulzije,
- občutek strahu ali depresija, spremembe v razpoloženju ali načinu mišljenja.

Težave s srcem in krvnimi žilami, kot so:

- spremembe krvnega tlaka, pospešen srčni utrip, razširitev krvnih žil.

Težave z dihali, kot so:

- pljučnica, bronhitis,
- kratka sapa, kašelj, vzrok katerih je lahko bronhiektaza (stanje v katerem so dihalne poti nenormalno razširjene) ali fibroza pljuč (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se s svojim zdravnikom, če pri sebi opazite trdovratni kašelj ali zasoplost,
- tekočina v pljučih ali prsih,
- težave s sinusi.

Druge težave, kot so:

- izguba telesne mase, protin, visok krvni sladkor, krvavitve, modrice.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Myclausen

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem

omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Myclausen

Zdravilna učinkovina je mofetilmikofenolat. Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

Pomožne snovi so:

Jedro kapsul:

predgelirani škrob (koruzni), premrežen natrijev karmelozatpovidon (K-30), magnezijev stearat.

Obloga kapsul:

želatina, titanov dioksid (E 171).

Izgled zdravila Myclausen in vsebina pakiranja

Bele podolgovate kapsule

250 mg so pakirane v PVC-aluminijastih pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 100 ali 300 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Nemčija

Izdelovalec

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature o izločanju mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh odbor PRAC meni, da je izločanje mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh vsaj razumno mogoče. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.